

# PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER TUMORVOLUMETRIE MALIGNER KOPF-HALS-TUMOREN

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Daniela Oemus

geboren am 23.02.1989 in Halle (Saale)

#### Gutachter

1. Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Jena
2. Prof. Dr. med. habil. Thomas G. Wendt, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Jena
3. Prof. Dr. med. Marcus Jungehülsing, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Potsdam

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06. Mai 2014

## Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
Chemo	Chemotherapie
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
CT	Computertomografie/ Computertomogramm/ Computertomograf
cTNM	klinisches TNM
et al.	et alii
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
KM	Kontrastmittel
KM-Appl.	Kontrastmittel-Applikation
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie/ Magnetresonanztomogramm/ Magnetresonanztomograf
n	Anzahl
N+	Lymphknotenmetastasen vorhanden
NNH	Nasennebenhöhlen
OP	Operation
PACS	Picture Archiving And Communication System
pTNM	pathologisches TNM
Radio	Radiotherapie
RIS	Radiologisches Informationssystem
SD	Standardabweichung
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
USA	United States of America
V	Volumen
z.B.	zum Beispiel

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	S. 3
Inhaltsverzeichnis.....	S. 4
Zusammenfassung.....	S. 6
1. Einleitung.....	S. 8
1.1. Staging von Kopf-Hals-Tumoren nach UICC.....	S. 8
1.2. Methodik und Datengrundlage der Tumorummetrie von Kopf-Hals-Tumoren.....	S. 10
1.3. Prognostische Bedeutung der Tumorummetrie.....	S. 11
1.4. Prognostische Bedeutung der Volumetrie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.....	S. 12
1.5. Nutzen einer Therapie auf Basis der Tumorummetrie.....	S. 13
2. Ziele der Arbeit.....	S. 15
3. Patienten und Methoden.....	S. 16
3.1. Patientendaten.....	S. 16
3.2. Einschlusskriterien.....	S. 16
3.3. Tumorummessung.....	S. 17
3.3.1. Technische Voraussetzungen.....	S. 17
3.3.2. Vorgehen.....	S. 17
3.4. Erfassung weiterer Patientendaten.....	S. 20
3.4.1. Art der erfassten Informationen.....	S. 20
3.4.2. Datenquellen.....	S. 20
3.5. Statistische Auswertung.....	S. 21
3.5.1. Beschreibung der Patientenpopulation.....	S. 21
3.5.2. Definition neuer Variablen.....	S. 23
3.5.2.1. Berechnung des Tumorummens.....	S. 23
3.5.2.2. Bildung von Volumenkatoren.....	S. 24
3.5.2.3. Berechnung von Zeitspannen.....	S. 24
3.5.2.4. Definition weiterer Variablen.....	S. 24
3.5.3. Das Tumorummen in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	S. 25
3.5.4. Kreuztabellen.....	S. 25
3.5.5. Überlebensanalysen.....	S. 26
3.5.5.1. Kaplan-Meier-Überlebensanalysen.....	S. 26
3.5.5.2. Korrelationsanalysen.....	S. 28
3.5.6. Vergleich zwischen CT- und MRT-Bilddaten.....	S. 28

4. Ergebnisse der Arbeit.....	S. 30
4.1. Patienten.....	S. 30
4.2. Ursachen für die Nichtvermessbarkeit von Bilddaten.....	S. 36
4.3. Tumorzvolumen.....	S. 39
4.4. Kreuztabellen.....	S. 41
4.5. Überlebensanalysen.....	S. 43
4.5.1. Kaplan-Meier-Überlebensanalysen.....	S. 43
4.5.1.1. Gesamtpopulation (n = 392).....	S. 43
4.5.1.2. Population mit vermessenem Tumorzvolumen (n = 275).....	S. 45
4.5.1.3. Tumorzlokalisation Mundhöhle (n = 146).....	S. 53
4.5.1.4. Tumorzlokalisation Oropharynx (n = 76).....	S. 53
4.5.2. Korrelationsanalysen.....	S. 58
4.6. Vergleich zwischen CT- und MRT-Bilddaten.....	S. 58
5. Diskussion.....	S. 60
5.1. Beurteilung des Studienkollektivs.....	S. 60
5.2. Tumorzvolumen als Prognosefaktor für Kopf-Hals-Tumoren.....	S. 61
5.3. Grenzen volumetrischer Messungen.....	S. 64
5.4. Das TNM-System als Prognosefaktor.....	S. 67
5.5. Zusammenhänge zwischen Tumorzvolumen und TNM-System.....	S. 68
5.6. Prognostische Aussagefähigkeit weiterer Faktoren.....	S. 69
5.7. Prognostische Parameter von Mundhöhle und Oropharynx.....	S. 69
5.8. Vergleich von CT- und MRT-Volumina.....	S. 72
6. Schlussfolgerungen.....	S. 73
Literatur- und Quellenverzeichnis.....	S. 75
Anhang.....	S. 83
Danksagung.....	S. 95
Ehrenwörtliche Erklärung.....	S. 96

## **Zusammenfassung**

Die Computertomografie (CT) stellt einen wichtigen Bestandteil der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren dar. Ihre Stärke besteht v.a. in der guten Beurteilbarkeit der Tiefeninfiltration und der Beteiligung knöcherner Strukturen (Leslie et al. 1999). Bei unzureichender Abgrenzbarkeit einer malignen Raumforderung im CT steht die Magnetresonanztomografie (MRT) zur Verfügung. Da das Staging nach UICC für Kopf-Hals-Tumoren aufgrund mangelhafter prognostischer Aussagekraft der einzelnen Stadien in die Kritik geriet (Chua et al. 1997, Studer et al. 2007), wurde als Alternative der prognostische Wert des Primärtumor-Volumens propagiert (Geismar et al. 2004, Kneijens et al. 2011). Die hierzu vorliegenden Studien weisen jedoch methodische Mängel auf. Dies betrifft zum einen den Einschluss nur bestimmter UICC-Stadien oder Therapieformen, weshalb keine Repräsentativität für die Gesamtheit der Tumorpatienten besteht. Ferner verwendeten nahezu alle bisherigen Studien für die Volumenberechnung die sehr zeitintensive – und daher für den klinischen Alltag ungeeignete – Summation-of-areas-Technik. Die vorliegende Arbeit betrachtet daher einerseits ein nicht-selektiertes Patientengut von Kopf-Hals-Tumoren. Andererseits hat sie den Nachweis der prognostischen Wertigkeit einer wenig zeitintensiven volumetrischen Methode zum Ziel.

Untersucht wurden die von 1999-2009 datierten CT- und MRT-Bilddaten von 392 Patienten mit am Universitätsklinikum Jena diagnostizierten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Das Kollektiv bestand aus 300 Männern und 92 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren. Eine Berechnung des Tumolvolumens mittels Ellipsoidformel unter Verwendung der drei größten Tumordurchmesser gelang bei 275 Patienten. In die Auswertung flossen 157 CT- und 132 MRT-bestimmte Volumina ein; 14 Tumoren wurden sowohl auf CT als auch auf MRT vermessen. Am häufigsten lag das Primum mit 146 Fällen (53%) in der Mundhöhle, gefolgt vom Oropharynx mit 76 Patienten (28%).

Die Auswertung erfolgte für CT- und MRT-Bilddaten getrennt. Die Tumolvolumina wurden in vier, den T-Stadien entsprechenden Gruppen aufgeteilt und durch den Mann-Whitney-U-Test die vier gebildeten Volumen-Mittelwerte auf signifikante Differenzen überprüft. Assoziationen zwischen dichotomisiertem CT- bzw. MRT-Volumen und anderen Variablen wurden nach Gegenüberstellung in Kreuztabellen mittels exakten Tests nach Fischer (zwei binäre Merkmale) oder Mann-Whitney-U-Test (binäres und ordinales Merkmal) auf Signifikanz überprüft. Die Auswertung von Überlebenszeiten erfolgte in Kaplan-Meier-Analysen, deren Graphen durch den Log-Rank-Test verglichen wurden. Korrelationsanalysen dienten unter Angabe des Korrelationskoeffizienten der Quantifizierung eines möglichen linearen Zusammenhangs zwischen Tumolvolumen und Überleben; die 14 auf CT und MRT vermessenen Tumoren wurden für einen

direkten Vergleich beider Schnittbildverfahren herangezogen.

Die Mittelwerte der Volumina lagen bei  $27,1 \pm 45,3\text{cm}^3$  (CT) bzw.  $21,1 \pm 31,6\text{cm}^3$  (MRT); der Median betrug  $11,44\text{cm}^3$  (CT) bzw.  $10,37\text{cm}^3$  (MRT). Die Mittelwertsdifferenzen zwischen frühen und fortgeschrittenen Stadien waren hoch signifikant für auf CT und MRT vermessene Tumoren. Es bestanden signifikante Assoziationen zwischen CT-Volumen und T-, N- und UICC-Stadium sowie zwischen MRT-Volumen und N-, UICC-Stadium und Rezidivhäufigkeit. Die Kaplan-Meier-Analysen ergaben ein signifikant längeres Gesamtüberleben für frühe T-Stadien (T1-2 versus T3-4), frühe UICC-Stadien (I-II versus III-IV) und die Abwesenheit von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Das Überleben wurde ferner beeinflusst von MRT- und CT-Volumen jeweils in den Aufteilungen  $</>$  Median,  $< 25\text{cm}^3 / 25-50\text{cm}^3 / > 50\text{cm}^3$  und  $< 25\text{cm}^3 / 25-75\text{cm}^3 / > 75\text{cm}^3$ . Auf das rezidivfreie Überleben wirkten sich die dichotomen Variablen des T-, UICC- und M-Stadiums aus sowie das CT- bzw. MRT-Volumen bei Cut-off-Werten von jeweils  $25\text{cm}^3$  und  $50\text{cm}^3$  sowie  $25\text{cm}^3$  und  $75\text{cm}^3$  und dem Median des MRT-Volumens.

Zwischen MRT-Volumen und rezidivfreiem Überleben bestand eine Korrelation bezogen auf alle Lokalisationen ( $r = -0,34$ ) und Karzinome der Mundhöhle ( $r = -0,61$ ). Ferner korrelierten MRT-Volumen und Überleben des Gesamtkollektivs ( $r = -0,25$ ).

Der Vergleich zwischen CT und MRT erbrachte keinen signifikanten Unterschied der gemessenen Volumina. Im MRT kamen Tumoren in 10/14 Fällen größer zur Darstellung.

Das Tumorumfassen streute innerhalb eines T-Stadiums stark. Zwischen den Volumina benachbarter T-Stadien kam es ferner zu großen Überschneidungen. Trotz nachgewiesener Assoziation zwischen beiden Parametern konnte folglich nicht vom T-Stadium auf das Volumen geschlossen werden und umgekehrt. Es ist zu empfehlen, das hier verwendete Verfahren zur Bestimmung des Tumorumfassens zusätzlich zu den Standarduntersuchungen für das Staging einzusetzen, da es einen wichtigen Zugewinn an prognostischer Information liefert.

Durch Segmentierung von Kopf-Hals-Tumoren zur Bestimmung des Primärtumor-Volumens ist es möglich, Gruppen von Tumorumfassen mit verschiedenem onkologischen Outcome zu definieren. Dies ist in der vorliegenden Arbeit unter Verwendung der Ellipsoid-Formel zur Volumenberechnung ebenfalls gelungen. Aufgrund des geringen zeitlichen Aufwands eignet sich die Ellipsoid-Formel sehr gut für eine Integration in die klinische Routine. Im Gegensatz zu Literaturangaben konnte zudem gezeigt werden, dass das Tumorumfassen einen von der gewählten Therapie unabhängigen prognostischen Faktor darstellt. Da auch zukünftig nicht zu erwarten ist, dass bei allen Kopf-Hals-Tumoren im Rahmen des Tumorstagings routinemäßig eine CT-/MRT-Untersuchung erfolgt, ist eine Integration volumetrischer Parameter in das TNM-System nicht sinnvoll. Unabhängig davon verbessert aber die Erhebung volumetrischer Daten bei minimalem zusätzlichem Zeitaufwand im Rahmen der CT-/MRT-Befundung die prognostische Einschätzung.

## **1. Einleitung**

Die Idee, aus mittels Computertomografie (CT) gewonnenen Schnittbildern die Therapie maligner Tumoren zu optimieren, ist fast so alt wie das CT selbst. 1976, nur zwei Jahre nach Aufstellung des weltweit ersten Ganzkörper-Computertomografen in Minnesota (USA), wurde das Schnittbildverfahren als vielversprechende Methode für die Radiotherapieplanung propagiert: „Man kann sagen, dass wir am Beginn einer neuen diagnostischen Ära der Medizin stehen“, denn erstmals gelang die genaue Darstellung von Tumoren, ihrer Größe und Infiltrationstiefe, mit einer nicht-invasiven Methode (Watson 1976). 1977 wurden in einer Studie mit 98 Patienten die mittels CT gewonnenen Informationen in 55% als „entscheidend“ für die Therapiewahl bezeichnet (Munzenrider et al. 1977). Gleichzeitig machte die Publikation auf Probleme der computertomografischen Diagnostik aufmerksam, die trotz vielfach höherer Auflösung und verbesserter Technik noch immer nicht gelöst sind: Nur bei 63% der vor bzw. während der Therapie angefertigten CTs war der Tumor klar abgrenzbar, in 4% der Fälle gar nicht sichtbar.

Heute stellt die Computertomografie den Goldstandard der prätherapeutischen Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren dar (Fischer et al. 2009). Sie ist der Magnetresonanztomografie (MRT) überlegen bei der Abgrenzung des Tumors zu knorpeligen und knöchernen Strukturen und daher obligater Bestandteil der Diagnostik vor der Durchführung operativer Eingriffe (Hiddemann et al. 2004). Zu einer wesentlichen Verbesserung der Bildqualität durch Erhöhung der Auflösung bei gleichzeitiger Verkürzung der Aufnahmedauer führte das Spiral-CT, 1998 ergänzt um die Mehrzeilen-Technik. Beide Neuerungen verringerten das Auftreten von Bewegungsartefakten, die im Bereich von Pharynx und Larynx häufig durch den Schuckvorgang während der Untersuchung entstehen (Abbildung 1).

Bei der Differenzierung von Tumorgewebe zu narbigen oder entzündlichen Veränderungen ist die MRT aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes der CT überlegen (Fischer et al. 2009). Die bei Vorliegen von Zahnfüllungen im CT zum Teil durch Hochkontrastartefakte überlagerten Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx können mittels MRT oft dargestellt werden.

### **1.1. Staging von Kopf-Hals-Tumoren nach UICC**

Die Schnittbildverfahren CT und MRT bilden heute neben der HNO-ärztlichen Untersuchung, der Hals-Sonografie und der Panendoskopie den diagnostischen Standard für das klinische Staging von Kopf-Hals-Tumoren (Hiddemann et al. 2004). Das am häufigsten verwendete und international anerkannte Klassifikationssystem für maligne Tumoren ist das TNM-System, auf dem das Staging



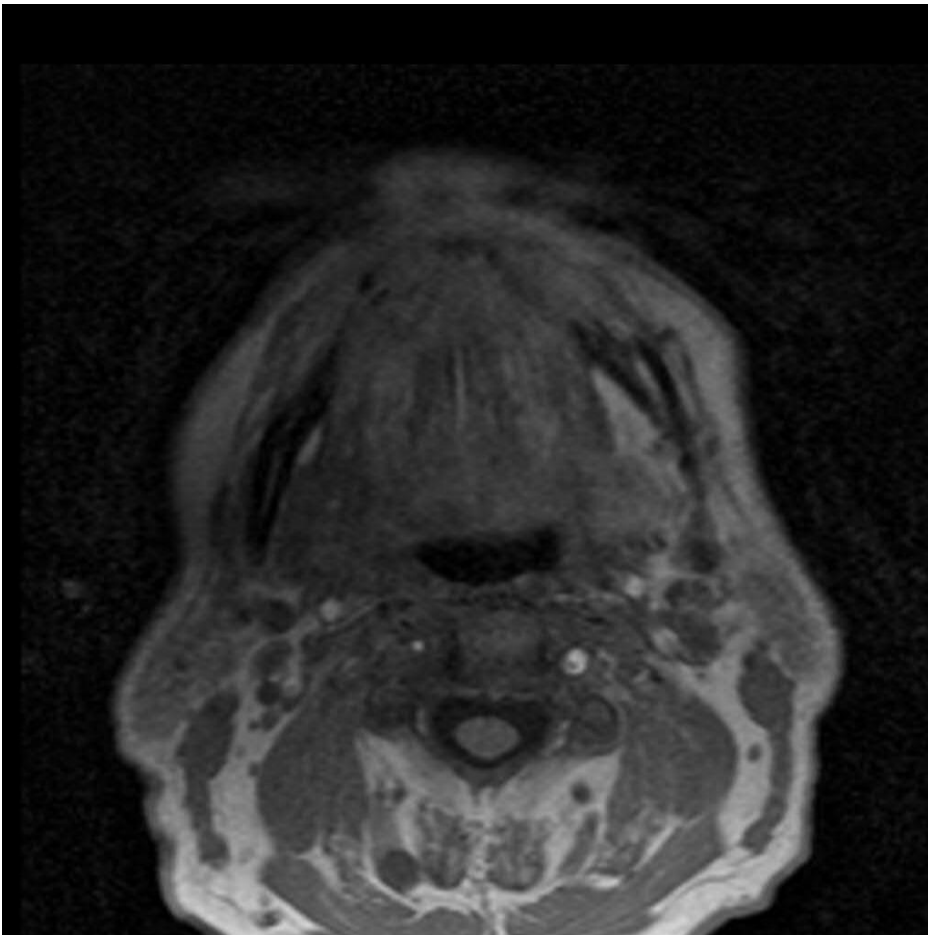


Abb. 1: Bewegungsartefakte in der MRT: Zunge, Zungengrund und Lippen werden nicht scharf abgebildet

nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer) beruht. In der aktuellen Fassung von 2010 wird in einigen anatomischen Bezirken der Kopf-Hals-Region die Einteilung des Primärtumors in T1 bis T4 anhand des größten Tumordurchmessers vorgenommen (Wittekind und Meyer 2010). In den Bezirken Lippen und Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und den großen Speicheldrüsen ist T1 als ein Tumor  $\leq 2\text{cm}$  in seiner größten Ausdehnung definiert, T2 als  $> 2\text{cm}$  bis  $4\text{cm}$  und T3 als  $> 4\text{cm}$ . Das T-Stadium T4 wird vergeben für Tumoren, die spezifische benachbarte Strukturen infiltrieren.

Die Ausbreitung der Primärtumoren in Nasopharynx, Larynx, der Nase und der Nasennebenhöhlen wird nach UICC hingegen nicht über die Tumورlänge, sondern gänzlich über die Infiltration angrenzender anatomischer Strukturen definiert. So wird ein Tumor des Nasopharynx, der einen Hirnnerven befällt, ungeachtet seiner Größe als T4 klassifiziert. Daraus resultiert unabhängig vom Vorhandensein regionärer Lymphknoten-Metastasen (N) oder Fernmetastasen (M) das UICC-Stadium IV.

Wenn der Tumor in seiner Ausdehnung im Rahmen der panendoskopischen Untersuchung nicht gänzlich beurteilt werden kann, kommen zur Abklärung dieser Fragestellung Schnittbildverfahren zur Anwendung. Gesichert wird die Diagnose bioptisch in Lokalanästhesie

oder während der Panendoskopie. Die Tumordiagnostik umfasst außerdem die Untersuchung der regionären Lymphabflusswege durch Palpation und B-Bild-Sonografie sowie ggf. durch die radiologische Diagnostik, insofern sie die Hals-Lymphknoten abbildet. Zur Komplettierung der drei in das Staging einfließenden Parameter wird eine Röntgen-Thoraxaufnahme angefertigt, da Kopf-Hals-Tumoren am häufigsten in die Lunge metastasieren. Bei Nasopharynx-Karzinomen ist zusätzlich eine Fernmetastasen-Suche angezeigt, weil hier häufiger als bei Tumoren anderer Lokalisationen bei Diagnosestellung hämatogene Metastasen vorliegen (Hiddemann et al. 2004).

Aus der Kombination der Klassifikationen T, N und M resultiert das UICC-Stadium I, II, III oder IV. Wenn die Definitionen für T, N und M gut gewählt wurden, soll ein Stadium idealerweise mit einem besseren Outcome, d.h. längerem Überleben und rezidivfreien Überleben, einhergehen als das nächst höhere Stadium (Wittekind und Meyer 2010). Betrachtet man Auswertungen größerer Studienkollektive von Kopf-Hals-Tumoren, so finden sich in der Realität häufig keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Überleben, z.B. zwischen Stadium III und IV (Doweck et al. 2002, Kneijens et al. 2011) oder allen vier Stadien (Studer et al. 2007).

## **1.2. Methodik und Datengrundlage der Tumorummetrie von Kopf-Hals-Tumoren**

Erste Versuche, eine Methode zu entwickeln, die die dreidimensionale Ausbreitung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich beschreibt, wurden in den 1980er Jahren unternommen. Eine der ersten Studien untersuchte 37 Larynx-Karzinome, auf deren CT-Hardcopy-Aufnahmen der Tumor mit einem Wachsstift umrandet (segmentiert) wurde, bevor man sie für die Berechnung des Volumens redigitalisierte (Gilbert et al. 1987). Abgesehen davon, dass die Segmentierung heute auf primär digitalen Aufnahmen am Computer realisiert wird, hat sich grundsätzlich an dem von Gilbert beschriebenen Vorgehen nichts geändert.

Der beschriebenen Summation-of-areas-Technik steht eine zweite Methode gegenüber: die Anwendung der Ellipsoid-Formel. Die Summation-of-areas-Technik ist die aufwendigere und genauere Methode, die in circa neun von zehn der untersuchten Studien zu Kopf-Hals-Tumoren angewendet wurde: Auf jedem Schichtbild, das den Tumor abbildet, wird dieser umrandet und die Größe des eingeschlossenen Areals mithilfe einer Software berechnet. Durch Addition der einzelnen Flächen multipliziert mit der rekonstruierten Schichtdicke erhält man das Tumorummen.

Schneller durchführbar ist die Anwendung der mathematischen Formel für ellipsoide Körper. Hier genügt die Vermessung der drei größten, senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser des Tumors a, b und c, um nach folgender Formel das Volumen (V) zu schätzen:

$$V = 1/6\pi \times a \times b \times c \approx 0,52 \times a \times b \times c.$$

In nur einer Studie, die 87 Patienten einschloss, wurde ein kubisches Tumorummen

berechnet durch Multiplikation der größten Durchmesser aller drei Ebenen (Grabenbauer et al. 1998).

Als Bildmaterial für die volumetrischen Berechnungen dienten bei 39, d.h. circa drei Vierteln der untersuchten Studien, Computertomogramme. Deutlich seltener basierten Studien folglich auf MRT-Untersuchungen oder beiden Schnittbildverfahren. Bedeutung erlangt dieses Detail dadurch, dass das Tumervolumen auf Magnetresonanztomogrammen kleiner vermessen wird als auf Computertomogrammen (Rasch et al. 1997). Eine andere Studie machte tendenziell die gleiche Beobachtung; der Unterschied stellte sich jedoch nicht als statistisch relevant heraus (Daisne et al. 2004).

### **1.3. Prognostische Bedeutung der Tumervolumetrie**

Volumetrische Analysen, die Anhaltspunkte für die prognostische Bedeutung der Tumervolumetrie liefern, liegen für gynäkologische Tumoren, für das Rektum-Karzinom und die Bewertung von Lungenrundherden vor. Am besten belegt ist der Sachverhalt für Karzinome der Cervix uteri: Ein zunehmendes MRT-Tumervolumen vor Therapie verringert die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome signifikant (Mayr et al. 2002, Wang et al. 2010). Ferner wirkt sich eine gering ausgeprägte, volumetrisch bestimmte Tumorregression während der Radiotherapie negativ auf lokale Kontrolle und krankheitsfreies Überleben aus (Mayr et al. 2010). Die computertomografische Berechnung des absoluten Residualvolumens direkt nach Abschluss der Radiotherapie besitzt ebenfalls prognostischen Aussagewert (Arimoto 1993).

Kleine initiale Tumervolumina und Residualvolumina nach Chemotherapie führen bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarial-Karzinom zu einer längeren progressionsfreien Zeit und längerem Gesamtüberleben (Andreopoulou et al. 2002).

Bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen, deren Therapie aus neoadjuvanter Chemoradiotherapie und Operation besteht, korreliert sowohl das vor Therapiebeginn ermittelte Tumervolumen (Kim et al. 2005) wie auch die Volumenregressionsrate (Yeo et al. 2010) mit dem pathologischen Therapieansprechen im Sinne eines Downstagings. Eine große Studie an 489 Patienten konnte den prognostischen Wert des prätherapeutischen Tumervolumens jedoch nicht nachvollziehen (Kim et al. 2012).

Die CT-volumetrische Bewertung von Lungenrundherden wird primär dazu verwendet, die Wachstumsrate und Volumenverdopplungszeit zu schätzen und das Therapieansprechen zu bewerten (Gavrielides et al. 2009). Revel et al. benutzten zwei im Intervall angefertigte CT-Aufnahmen des Thorax für die Extrapolation der Volumenverdopplungszeit von Lungenherden, womit eine zuverlässige Unterscheidung maligner und benigner Raumforderungen gelang (Revel et al. 2006).

Die Volumetrie von primären Lungentumoren und Metastasen hat sich soweit etabliert, dass die Segmentierung nicht mehr manuell, sondern automatisiert unter Verwendung von spezieller Software durchgeführt wird. Die Anwendung von Segmentierungsalgorithmen reduziert den Zeitaufwand einer volumetrischen Messung auf wenige Sekunden (Graser et al. 2008) und ist der manuellen Vermessung von Tumordurchmessern in Bezug auf Reliabilität und Reproduzierbarkeit deutlich überlegen (Graser et al. 2008, Heussel et al. 2007, Marten et al. 2006). Obwohl die CT-volumetrische Bewertung von Lungenrundherden Eingang in die klinische Praxis gefunden hat, ist die automatisierte Segmentierung kaum verbreitet (Marten und Engelke 2007).

#### **1.4. Prognostische Bedeutung der Volumetrie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich**

Bis auf wenige Ausnahmen (Chew et al. 2007, Chong et al. 2006) erfolgte die Segmentierung von Kopf-Hals-Tumoren im Rahmen der Volumenberechnung durch manuelles Umfahren der Tumorgrenzen (Bhatia et al. 2010, Knegjens et al. 2011, Studer et al. 2008). Durch Anwendung dieses Verfahrens wiesen Knegjens et al. an 361 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx die Auswirkung des prätherapeutischen Primärtumorstadiums auf lokale Kontrolle und Überleben nach (Knegjens et al. 2011). Zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangte die Forschungsgruppe um Studer. Nach der Berechnung der Tumorstadien von 172 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren stellte sich das Tumor-Stadium als signifikanter prognostischer Faktor für lokoregionäre Kontrolle und rezidivfreies Überleben heraus (Studer et al. 2007).

An großen Studienkollektiven von jeweils über 300 Patienten wurde ferner ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen bei einem Tumorstadium von  $>70\text{cm}^3$  (Studer et al. 2008) postuliert, sowie eine signifikante Auswirkung des Tumor-Stadiums auf 5-Jahres-Überleben und lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren (Geismar et al. 2004).

Weitere Studien begrenzten ihre Analyse auf Malignome einer spezifischen anatomischen Region. Bei Nasopharynx-Karzinomen gilt das Primärtumorstadium als unabhängiger Prognosefaktor für lokale Kontrolle und Überleben (Chen et al. 2011, Chua et al. 1997, Shen et al. 2008). Kleine Primärtumoren weisen unabhängig vom T-Stadium eine exzellente lokale Kontrolle auf (Chua et al. 1997).

Gleichermaßen eindeutig stellt sich die Datenlage für maligne Tumoren des Larynx und Hypopharynx dar. Lokale Tumorkontrolle (Hamilton et al. 2004, Mukherji et al. 1999, Pameijer et al. 1999) und rezidivfreies Überleben (Gilbert et al. 1987) von Larynx-Karzinomen werden wesentlich vom Tumorstadium beeinflusst. Als häufigster Endpunkt wurde auch bei Volumetrie-Studien zu Hypopharynx-Karzinomen die lokale Tumorkontrolle verwendet. Hierfür kristallisierte

sich das Tumolvolumen erneut als wichtiger prognostischer Faktor heraus (Chen et al. 2009, Tsou et al. 2006).

Dass prognostische Aussagen einzelner anatomischer Regionen nicht auf alle Kopf-Hals-Tumoren übertragbar sind, zeigt das Beispiel Oropharynx. In der internationalen Literatur überwiegen Studienergebnisse, die an T- und N-Stadium als Prädiktoren für die lokoregionäre Kontrolle festhalten (Been et al. 2008, Hermans et al. 2001, Keberle et al. 2003, Nathu et al. 2000), weil ein prognostischer Zusammenhang zwischen Volumetrie und lokalem bzw. lokoregionären Outcome nicht nachweisbar war.

Das Primärtumolvolumen von Mundhöhlen-Karzinomen korreliert in der einzigen dazu verfügbaren Studie nicht mit dem Outcome (Chung et al. 2009). In der Subgruppe der Zungenkarzinome stellte es sich hingegen als signifikanter Prädiktor für krankheits- oder rezidivfreies Überleben (Boland et al. 2010, Chew et al. 2007) und okkulte Lymphknotenmetastasen (Boland et al. 2010) heraus.

### **1.5. Nutzen einer Therapie auf Basis der Tumervolumetrie**

Eine Anwendung der in Volumetrie-Studien gewonnenen Erkenntnisse im Sinne einer Therapieoptimierung für maligne Kopf-Hals-Tumoren hätte weitreichende Folgen. Auf der einen Seite würden Patienten mit sehr großen Tumoren, die bei konventioneller, nur am Staging nach UICC orientierter Therapie eine sehr schlechte Prognose haben, von einer Therapieintensivierung (Chu et al. 2008, Doweck et al. 2002, Plataniotis et al. 2004) oder einem engmaschigeren Follow-up (Hermans et al. 1999) profitieren. Andererseits könnte Patienten mit kleinem Tumolvolumen aber fortgeschrittenem Staging ein Teil der Therapie erspart bleiben, ohne sich negativ auf das Outcome auszuwirken (Chen et al. 2009). Die erheblichen Nebenwirkungen der Tumorthherapie, die die Lebensqualität von Patienten mit Malignomen an Kopf und Hals stark einschränken, könnten auf diese Weise minimiert werden.

Konkret bedeutete dies beispielsweise für Hypopharynx-Karzinome der Stadien III und IV, dass Tumoren mit einem Volumen von  $> 19\text{ml}$  im Gegensatz zu denen kleinerer Volumina nicht mittels Radiochemotherapie behandelt werden sollten, weil die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von lokaler Tumorkontrolle sehr gering ist (Tsou et al. 2006). Die Xerostomie als häufigste unerwünschte Wirkung nach Radiotherapie könnte diesen Patienten erspart werden. Während der Therapie tritt sie einer Metaanalyse zufolge fast immer auf; aber auch mehr als zwei Jahre nach Therapieende sind weit mehr als die Hälfte der Patienten davon betroffen. Mundtrockenheit kann das Sprechen und Schlafen behindern und zu Dyspnoe und Appetitlosigkeit führen. 89% der Patienten, die fünf Jahre nach Therapie eines Zungengrund-Karzinoms dazu

befragt wurden, gaben an, dass Xerostomie noch immer moderate bis schwere Probleme verursachte (Jensen et al. 2010).

Die durch Hyposalivation bedingte erhöhte Speichelviskosität kann auch durch funktionelle Schluckstörungen symptomatisch werden. Drei Monate nach Therapie haben sich diese in der Mehrzahl zurückgebildet; dennoch kann die Schluckfunktion auch im Langzeitverlauf beeinträchtigt sein (Raber-Durlacher et al. 2012, Tei et al. 2007). Damit verbundene, dauerhafte Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme haben häufig Depression und soziale Isolation zur Folge und stellen eine Barriere dar, wieder an den Arbeitsplatz zurückzukehren (Raber-Durlacher et al. 2012).

Bei Zustand nach Laryngektomie hat das Vorhandensein eines Tracheostomas den größten Einfluss auf die Lebensqualität. Faktoren, die hierbei eine Rolle spielen, sind neben der Einschränkung von Geruchs- und Geschmacksinn vor allem die Stigmatisierung durch die nach außen hin sichtbaren anatomischen Veränderungen (Dietz et al. 2007). Nach partieller Laryngektomie besteht – überwiegend bei älteren Patienten > 70 Jahre – die Gefahr einer latenten Aspiration mit rezidivierenden Pneumonien, die die Lebensqualität ebenfalls signifikant beeinflussen (Dietz et al. 2007). Die in der Therapie fortgeschrittener Hypopharynxkarzinome häufig empfohlene Laryngektomie einschließlich Neck dissection könnte bei Tumolvolumina von < 30ml durch eine larynxerhaltende Therapie ersetzt werden, da Ergebnisse in Bezug auf lokale Kontrolle und Überleben unter simultaner Radiochemotherapie sehr gut sind (Chen et al. 2009).

## 2. Ziele der Arbeit

Die prognostische Bedeutung volumetrischer Daten ist für maligne Kopf-Hals-Tumoren mehrfach nachgewiesen worden (Geismar et al. 2004, Kneijens et al. 2011). Die dabei verwendeten Einschlusskriterien bezüglich Therapieform (Geismar et al. 2004, Kurek et al. 2003), UICC-Stadium (Grabenbauer et al. 1998, Kneijens et al. 2011), Mindest-Follow-Up-Dauer (Pameijer et al. 1997) und Lymphknoten-Metastasen (Chen et al. 2009) führten jedoch regelmäßig zu einer Selektion des Patientenguts. Ziel dieser Arbeit soll es sein, den prognostischen Wert des prätherapeutischen Primärtumor-Volumens für Überleben und rezidivfreies Überleben an einer für alle Kopf-Hals-Tumoren repräsentativen Population nachzuweisen ohne Einschränkung der Lokalisation, Tumor- oder Therapiecharakteristika.

Segmentierungs-Software für die Automatisierung der Volumetrie hat sich im Kopf-Hals-Bereich noch nicht etablieren können. Daher mussten für die Berechnungen der meisten Studien, die die Summation-of-areas-Technik anwendeten, die Tumorgrenzen Schichtbild für Schichtbild manuell umfahren werden. Der zeitliche Aufwand steht einer Integration dieser Methode in den klinischen Alltag im Wege. Deshalb wird sich diese Arbeit für die Berechnung des Tumolvolumens der ungenaueren, aber schneller anwendbaren Ellipsoidformel bedienen, die bis jetzt erst in einer Volumetrie-Studie zu Kopf-Hals-Tumoren verwendet wurde (Geismar et al. 2004).

Zusammenfassend soll die folgende Arbeit untersuchen, ob eine mit einfachen Mitteln durchgeführte Tumervolumetrie für jeden Patienten mit malignem Kopf-Hals-Tumor, der ohnehin eine prätherapeutische Bildgebung erhält, eine sinnvolle diagnostische Maßnahme darstellt.

Die wenigen Studien, deren Datengrundlage sowohl aus CT- als auch aus MRT-Bilddaten bestand, werteten sämtliche Volumina zusammen aus (Mendenhall et al. 2003, Sarisahin et al. 2011). Da aber die signifikante Auswirkung des Bildmaterials (CT oder MRT) auf das Tumervolumen kontrovers diskutiert wird (Daisne et al. 2004, Rasch et al. 1997), sollen die Ergebnisse der CT- und MRT-Volumetrie dieser Arbeit erstmals getrennt bewertet werden. Der Vergleich von CT- und MRT-Volumina von Patienten, bei denen beide Untersuchungen durchgeführt wurden, wird ferner den Unterschied zwischen beiden Schnittbildverfahren analysieren.

Zwischen Primärtumor-Volumen maligner Tumoren der Mundhöhle und dem Outcome konnte eine kleine, als einzige dazu verfügbare Studie keinen Zusammenhang herstellen (Chung et al. 2009). Eine separate Betrachtung der Mundhöhlen-Karzinome soll dieses Ergebnis überprüfen.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patientendaten**

Die Grundlage der Dissertation bildete ein Datensatz von 1076 Patienten, bei denen im Zeitraum vom Juli 1978 bis zum August 2009 ein maligner Tumor im Kopf-Hals-Bereich am Universitätsklinikum Jena diagnostiziert wurde. Der primäre Datensatz beruhte auf einer Datenbankabfrage des Jenaer Tumorzentrums zum Stichtag 31.08.2009. Er wurde in eine SPSS-Tabelle exportiert und enthielt neben Name, Geschlecht, Geburtsdatum und histologischem Befund Angaben zur Tumorlokalisation sowie zu Diagnose- und ggf. Sterbedatum. Dabei bezieht sich das Diagnosedatum auf den histologischen Nachweis der Tumorerkrankung. Die Dokumentation weiterer Patientendaten sowie die statistische Auswertung wurden im Programm SPSS der Firma IBM (Ehningen), Version 18, vorgenommen.

Zur internen Kontrolle erfolgte ein Abgleich mit dem SAP-Datensatz des Universitätsklinikums Jena aus demselben Zeitraum nach einer Filterung der ICD-Schlüssel für Kopf-Hals-Tumoren. Anschließend wurden Duplikate gelöscht. Die Software SAP R/3 der Firma SAP (Walldorf) wird am Universitätsklinikum Jena für die Verwaltung von Patientendaten im stationären Bereich verwendet.

#### **3.2. Einschlusskriterien**

Mithilfe des Radiologischen Informationssystems (RIS) Lorenzo RadCentre von iSoft (Mannheim) wurden aus der Datenbank die Patienten selektiert, von denen CT- oder MRT-Bilddaten des untherapierten Primärtumors im digitalen Bilddatennetz des Universitätsklinikums Jena vorhanden waren. Im Lorenzo RadCentre konnten alle diagnostischen und therapeutischen Prozeduren einschließlich der radiologischen Befunde eines Patienten eingesehen werden, die am Universitätsklinikum Jena durchgeführt worden waren. An anderen Kliniken erhobene Befunde und Bilddaten waren nicht enthalten, weshalb zehn der in der SPSS-Tabelle gelisteten Patienten keinen Eintrag im RIS hatten. In einem Zeitraum von sechs Monaten ab bzw. vor Diagnosestellung wurde in der digitalen Patientenakte des RIS nach CT- und MRT-Bilddaten des untherapierten Primärtumors gesucht und das Datum der Untersuchung in die SPSS-Tabelle notiert. Diese enthielt schließlich die Untersuchungsdaten von 392 Patienten, die die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit bilden.



### **3.3. Tumorvermessung**

#### **3.3.1. Technische Voraussetzungen**

Vermessen wurden die Bilddaten an einer PACS-(Picture Archiving And Communication System) Workstation der Firma CERNER (North Kansas City, Missouri, USA) mit zwei integrierten Monitoren bei einer Auflösung von je zwei Mega-Pixeln.

Die CT- und MRT-Geräteausstattung des Universitätsklinikums Jena hat sich im Zeitraum von 1999-2009, aus dem die Bilddaten für die Vermessung stammen, wesentlich verändert. Als 1999 die ersten für diese Dissertation verwendeten CT-Untersuchungen durchgeführt wurden, standen zwei Computertomographen zur Verfügung: der Einzeiler Tomoscan M von Philips und das 4-Zeilen-CT „Light Speed QXi“ der Firma General electric. Im Jahre 2006 wurden zwei 64-Zeiler von General electric der Bauart „Light Speed“ angeschafft. Der 4-Zeilen-CT sowie die 64-Zeiler waren auch 2009 noch in Betrieb. Bis 2002 verfügte das Klinikum für MRT-Untersuchungen nur über das 1,5-Tesla-System „Vision Plus“ der Firma Siemens. Im Jahr 2002 kamen zwei weitere 1,5-Tesla-Systeme von Siemens hinzu: die Modelle „Sonata“ und „Symphony“. 2006 folgte mit „Trio“ von Siemens der erste Magnetresonanztomograf, der mit einer Feldstärke von 3 Tesla arbeitete. Dieser und die vier 2007 angeschafften 1,5-Tesla-Systeme „Avanto“ von Siemens bildeten bis 2009 die MRT-Geräteausstattung des Univeritätsklinikums Jena.

#### **3.3.2. Vorgehen**

Die mittels RIS ausgewählten Bilddaten wurden der Reihe nach mit dem PACS aufgerufen, das eine Funktion zur Abstandsmessung enthält. Bei CT-Aufnahmen erfolgte die Vermessung auf den Kontrastmittel-(KM)Serien in visuellem Vergleich mit dem analogen Schnitt der Nativ-Serie. Bei MRT-Bilddaten wurde zur Abschätzung von Tumorgröße und -lokalisierung die STIR-Sequenz verwendet. Für die eigentliche Vermessung wurden die KM-Serien in T1-Gewichtung im Vergleich zur Nativ-Serie bzw. die Subtraktionsbilder der T1-gewichteten Nativ- von der KM-Serie herangezogen. Untersuchungen, in denen kein Kontrastmittel appliziert wurde, wurden bei der Vermessung nicht berücksichtigt.

Als Grundlage für die Volumetrie wurde die maximale Ausdehnung des Tumors in drei senkrecht zueinander stehenden Achsen bestimmt. Aus den Messwerten konnte mithilfe der Volumenformel eines Ellipsoids anschließend das Tumolvolumen näherungsweise berechnet werden. Die Berechnung wird im Detail in Abschnitt 3.5.2.1. dargestellt.

Zunächst wurde der Tumor auf den axialen Schnittbildern betrachtet und das Schnittbild gesucht, in dem er sich empirisch am größten darstellte. Auf diesem wurde der längste Tumordurchmesser vermessen. Für die Ermittlung des zweiten, senkrecht zum ersten stehenden

Durchmessers wurde analog vorgegangen, d.h. beide gemessenen Strecken befanden sich nicht zwangsläufig auf demselben Schnittbild. Dabei erfolgte die Festlegung des rechten Winkels empirisch. Zur Messung des longitudinalen Durchmessers kamen zwei Methoden zur Anwendung: Entweder wurde eine aus den axialen Schnittbildern rekonstruierte Serie herangezogen, oder es wurde die Differenz der Schnittlokalisation des ersten und letzten Bildes der axialen Sequenz, auf denen der Tumor abgebildet war, notiert. Erstere wurde bevorzugt angewendet. Da aber aufgrund der niedrigen Auflösung der rekonstruierten Ebene der Tumor oft nicht eindeutig abgrenzbar war, musste in diesen Fällen auf die zweite Methode zurückgegriffen werden. In schwierigen Fällen stand ein erfahrener Radiologe beratend zur Seite. Auf 43 Bilddatensätzen war mindestens ein Durchmesser aufgrund von Artefakten oder schlechter Abgrenzbarkeit des Tumorgewebes zur Umgebung nicht bestimmbar. In den Abbildungen 2 und 3 ist die Tumormessung auf CT- und MRT-Grundlage beispielhaft dargestellt.

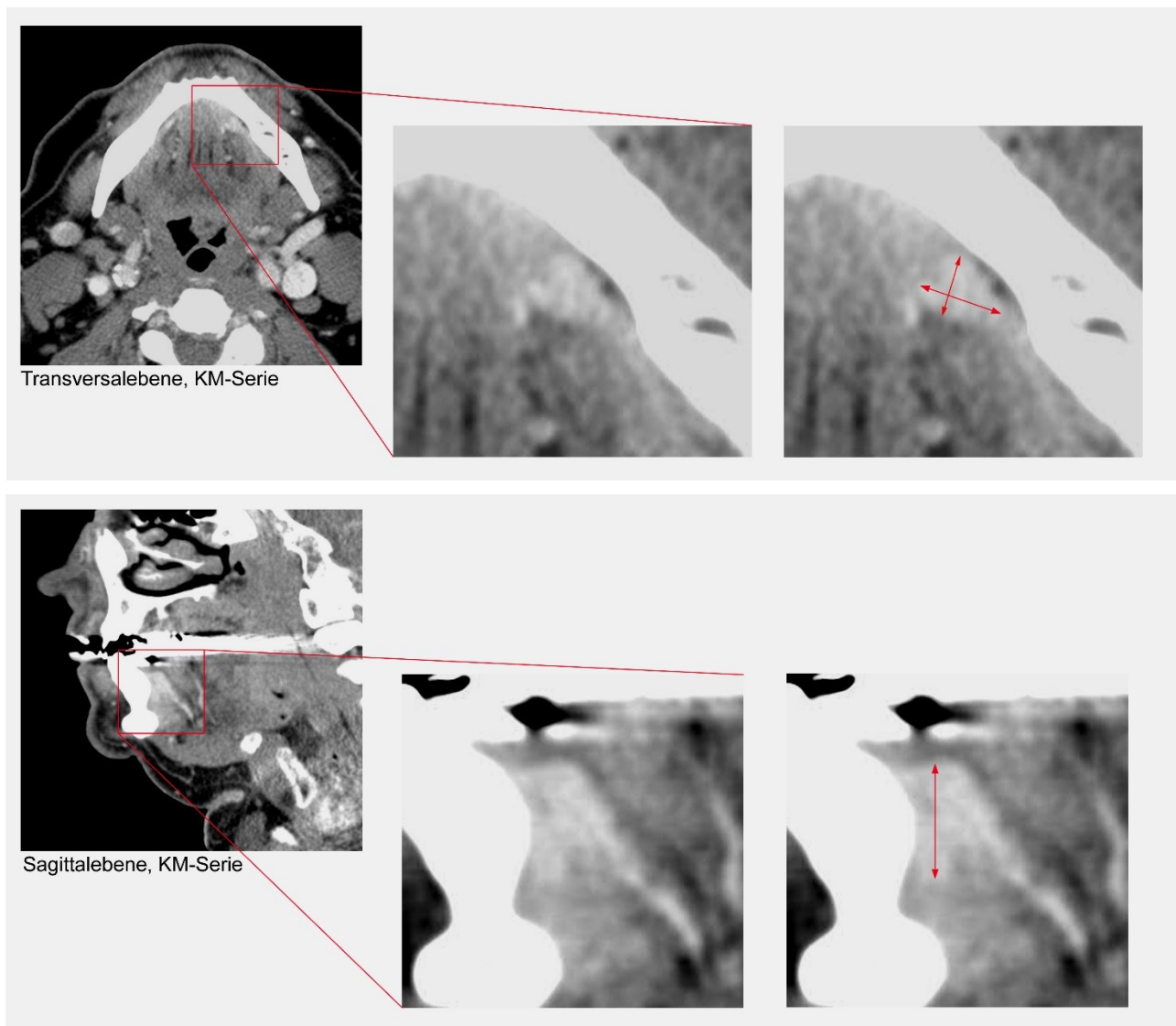
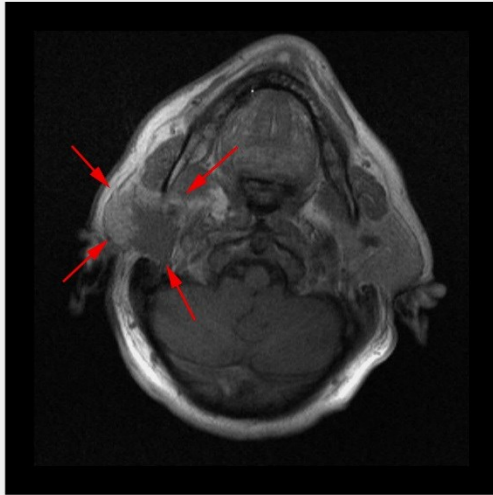
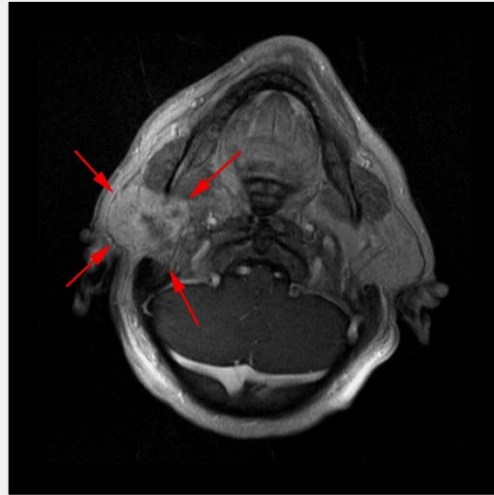


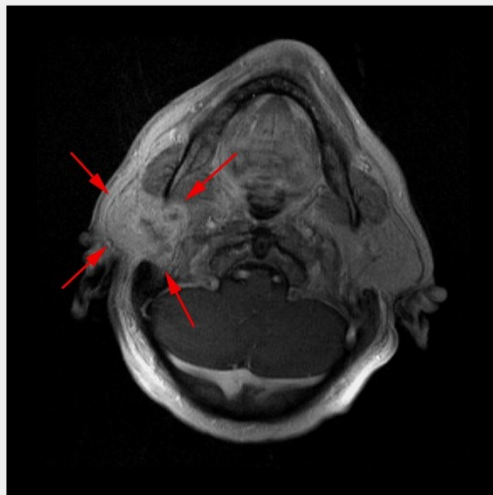
Abbildung 2: Tumormessung im CT; die drei Tumordurchmesser des Mundboden-Tumors sind als rote Doppelpfeile ( $\leftrightarrow$ ) dargestellt



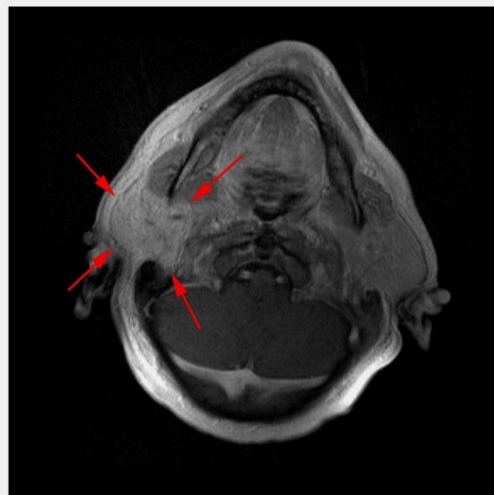
T1-Sequenz, nativ



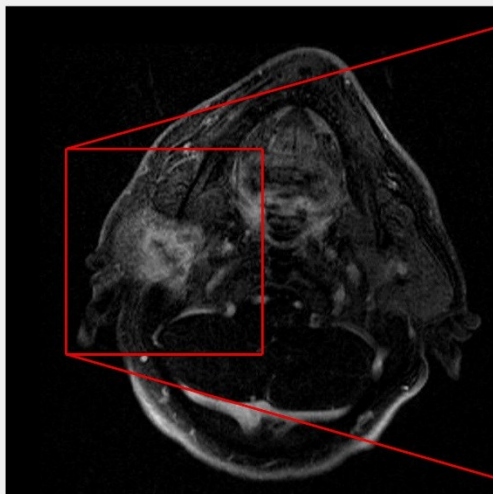
T1-Sequenz, 45s nach KM-Appl.



T1-Sequenz, 1:40 min nach KM-Appl.



T1-Sequenz, 4:20 min nach KM-Appl.



T1-Subtraktionssequenz, berechnet aus T1 45s nach KM-Applikation und T1 nativ

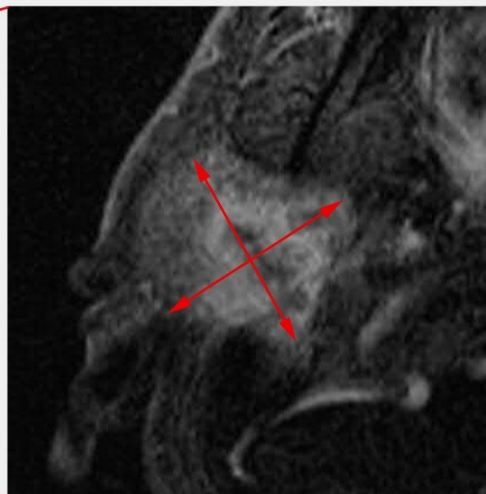


Abbildung 3: Tumorvermessung im MRT; dargestellt sind der zeitliche Verlauf der Kontrastmittel-Anreicherung im Tumor sowie die axialen Durchmesser ( $\leftrightarrow$ ) in der Subtraktionssequenz

Eine Ausnahme vom beschriebenen Vorgehen bildeten 74 Untersuchungen, die aufgrund der in den Untersuchungsbefunden enthaltenen Informationen nicht vermessen wurden: In 56 Fällen wurde beschrieben, der Tumor wäre aufgrund von Artefakten nicht vollständig beurteilbar oder er grenze sich nicht oder nur unscharf von den umgebenden Strukturen ab. Weiterhin führten das Fehlen der Kontrastmittel-Serie einer CT-Untersuchung (13 Fälle) oder der Zustand bis sechs Monate nach Probeexzision oder Operation im betroffenen Gebiet (5 Fälle) dazu, dass die betreffenden Bilddaten als „nicht vermessbar“ klassifiziert wurden. Ferner waren im RIS MRT-Befunde aus den Jahren 1999-2001 einsehbar, zu denen im Bildverarbeitungsprogramm keine entsprechenden Daten vorhanden waren. In 13 dieser Fälle waren Angaben zur Tumorgroße in den Befunden enthalten, z.B. 15 x 20 x 25mm, die für die Volumetrie übernommen wurden.

### **3.4. Erfassung weiterer Patientendaten**

Für die statistische Auswertung wurden weitere Informationen über die einzelnen Patienten zur genaueren Charakterisierung des Tumors, zur Therapie und zum Krankheitsverlauf in der SPSS-Tabelle zusammengetragen. Zunächst erfolgte eine Recherche in den elektronischen Patientenakten des ISYNET der Hals-Nasen-Ohren-Klinik Jena. Danach noch fehlende Daten stellte das Tumorzentrum Jena zur Verfügung.

#### **3.4.1. Art der erfassten Informationen**

Um welche Parameter der Tumorerkrankung es sich im Einzelnen handelt, ist in Tabelle 1 dargelegt. Als Operation im Sinne dieser Auswertung wurden Interventionen mit therapeutischer Intention angesehen, d.h. eine Resektion bzw. Tumorexstirpation. Diagnostische Eingriffe wie Biopsien und Probeentnahmen wurden unter der Rubrik „Operation“ nicht berücksichtigt. Bei der Erfassung der Staging-Parameter wurden die pathologischen (pTNM) gegenüber den klinischen Werten (cTNM) bevorzugt verwendet.

#### **3.4.2. Datenquellen**

Zur Datenerfassung wurden zwei Informationsquellen herangezogen: die Software ISYNET und das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) (<http://www.med.uni-giessen.de/akkk/gtds/>). Das GTDS wurde als staatliche Einrichtung vom Bundesministerium für Gesundheit entwickelt; bezüglich des integrierten TNM-Systems liegt das Urheberrecht beim WILEY-VCH-Verlag (Weinheim). Das ISYNET ist eine von MCS (Eltville) entwickelte Software, die an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik Jena für die Verwaltung von ambulanten Patientendaten verwendet wird. Zuerst wurden die darin enthaltenen Informationen in die SPSS-Tabelle eingetragen. Zur

Vervollständigung des Datensatzes wurden vom Tumorzentrum Jena, das Daten des GTDS verwaltet, auf Anfrage die noch fehlenden Patientendaten in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

<b>Charakterisierung des Tumors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologie</li> <li>- Grading</li> <li>- Staging</li> <li>- TNM-Stadium 2002</li> </ul>
<b>Therapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Art der durchgeführten Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operation</li> <li>• Bestrahlung</li> <li>• Chemotherapie</li> </ul> </li> <li>- ggf. Operationsjahr und -datum</li> </ul>
<b>Krankheitsverlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rezidiv ja/nein</li> <li>- ggf. Datum des 1. Rezidivs</li> <li>- Datum des letzten Follow-up</li> <li>- Vitalstatus bei letztem Follow-up <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht verstorben</li> <li>• tumorbedingt verstorben</li> <li>• nicht-tumorbedingt verstorben</li> <li>• unbekannter Mortalstatus</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 1: Zusätzlich zur Größe des Primärtumors erfasste Patientendaten

### 3.5. Statistische Auswertung

#### 3.5.1. Beschreibung der Patientenpopulation

In der statistischen Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, von denen die Bilddaten einer CT- oder MRT-Untersuchung des untherapierten Primärtumors vorhanden waren. Diese Population von 392 Patienten wurde in zwei Gruppen unterteilt. Dabei bildeten die Patienten, bei denen die Vermessung des Tumors erfolgreich durchgeführt bzw. die Maße dem dazugehörigen Befund entnommen wurden, die erste Gruppe, bestehend aus 275 Personen. Die zweite Gruppe ist charakterisiert durch zwar vorhandenes Bildmaterial, welches aber nicht zur Erhebung der Tumorgöße geeignet war. Ihr gehörten 117 Patienten an. In Tabelle 2 werden die drei Gruppen bezüglich Geschlechterverteilung und Alter gegenübergestellt. In der gesamten Auswertung wurde auf einem Signifikanzniveau von 95% getestet.

	<b>Patienten mit Bilddaten</b>	<b>Patienten mit vermessbaren Bilddaten</b>	<b>Patienten mit nicht vermessbaren Bilddaten</b>
<b>Anzahl</b>	392	275	117
<b>Geschlecht</b>	300 männlich (76,5%) 92 weiblich (23,5%)	211 männlich (76,7%) 64 weiblich (23,3%)	89 männlich (76,1%) 28 weiblich (23,9%)
<b>Alter bei Diagnose- stellung in Jahren</b>	Mittelwert: 59,6 SD: 12,1	Mittelwert: 59,8 SD: 12,4	Mittelwert: 59,2 SD: 11,7

Tabelle 2: Geschlechter- und Altersverteilung der drei Gruppen (SD = Standardabweichung)

Um auszuschließen, dass eventuell signifikante Ergebnisse der Studie auf eine Auswahl von Bilddaten zurückzuführen ist, die nicht auf der Vermessbarkeit des Tumors beruht, wurden die beiden Teilpopulationen bezüglich aller erfassten Patientendaten verglichen. Je nach Merkmal kamen verschiedene Signifikanztests zum Einsatz. Für den Vergleich von Zeitspannen wurden für beide Gruppen das 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes gebildet und anschließend beide Intervalle auf Überschneidung überprüft. Bei binären Merkmalen wurde der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für nominale Merkmale mit mehr als zwei Ausprägungsgraden, wie z.B. der Tumorlokalisation, erfolgte die Testung jeder möglichen Merkmalsausprägung einzeln. Zunächst wurde die multivariate Ausgangsvariable in eine binäre Variable umgewandelt, die das Vorhandensein oder Fehlen einer bestimmten Eigenschaft wiedergibt, z.B. Mundhöhle ja/ nein. Dann konnte analog zu den primär binären Merkmalen der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests ermittelt werden. Dadurch, dass bei einigen Merkmalen viele Ausprägungen möglich waren, die die Patientenpopulation in kleine Gruppen von zum Teil weniger als 40 Personen aufteilten, hätte der Chi-Quadrat-Test ungenaue Ergebnisse geliefert. In diesen Fällen wurde stattdessen der exakte Test nach Fischer verwendet. Tabelle 3 fasst die verglichenen Merkmale, den drei beschriebenen Vergleichsmethoden zugeordnet, und deren Charakteristik zusammen.

Vergleichsmethode	Charakteristik des Merkmals	verglichene Merkmale
95-%-Konfidenzintervall	metrisches Merkmal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter bei Diagnose in Jahren</li> <li>- Überleben nach Diagnose in Monaten</li> <li>- Zeitspanne von Diagnose bis zum letzten Follow-up in Monaten</li> </ul>
Chi-Quadrat-Test (bzw. exakter Test nach Fischer bei Gruppen mit Fallzahlen < 40)	binäre Variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht</li> <li>- Rezidiv ja/nein</li> <li>- im Beobachtungszeitraum verstorben ja/nein</li> </ul>
Chi-Quadrat-Test nach Definition binärer Variablen (bzw. exakter Test nach Fischer bei Gruppen mit Fallzahlen < 40)	multivariate Variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumorlokalisation</li> <li>- histologische Einteilung</li> <li>- Grading</li> <li>- Tumor-Stadium</li> </ul>

Tabelle 3: Vergleichene Merkmale der zwei Patientengruppen mit Vergleichsmethode

### 3.5.2. Definition neuer Variablen

Um eine statistische Auswertung durchführen zu können, wurden aus den gewonnenen Daten neue Variablen definiert. Die Grundlage für die Auswertung bildete das aus den drei Durchmessern berechnete Tumorumfang. Weiterhin ermöglichte die Umwandlung von metrischen Merkmalen in ordinale bzw. von ordinalen in dichotome Variablen das Erstellen von Kreuztabellen. Zur Durchführung von Überlebensanalysen erfolgte die Berechnung von Nachbeobachtungs- und Überlebens-Zeitspannen.

#### 3.5.2.1. Berechnung des Tumorumfangs

Aus den drei vermessenen Durchmessern des Tumors wurde nach der Volumenformel für ein Ellipsoid wie folgt näherungsweise das Tumorumfang (V) berechnet:

$$V = 4/3\pi \times a/2 \times b/2 \times c/2$$

Dabei seien a, b und c die senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser des Ellipsoids, die den drei vermessenen Strecken entsprechen. Durch Umstellen der Formel erhält man:

$$V = 4/3 \times 1/8\pi \times a \times b \times c$$

$$V = 1/6\pi \times a \times b \times c$$

$$V \approx 0,523599 \times a \times b \times c$$

Die Angabe des Volumens erfolgte in der SPSS-Tabelle in cm<sup>3</sup>; 1cm<sup>3</sup> entspricht 1ml.

### 3.5.2.2. Bildung von Volumenkategorien

Um einen potentiellen statistischen Zusammenhang der Größe des Tumorzumens zu anderen ordinalen Merkmalen nachzuweisen, wurden die berechneten Volumina in Gruppen eingeteilt. Dazu erfolgte mit dem Programm SPSS die Ermittlung des Volumenmedians, jeweils getrennt für CT und MRT als Bilddaten-Grundlage. Für die vermessenen MRT-Volumina ergaben sich so zwei Gruppen zu je 66 Patienten: „MRT-Volumen < Median“ und „MRT-Volumen > Median“. Da mit 157 Fällen eine ungerade Anzahl an CT-Volumina zur Verfügung stand, wurden die Gruppen „CT-Volumen  $\leq$  Median“ (79 Patienten) und „CT-Volumen > Median“ (78 Patienten) definiert. Für eine Aufteilung der Volumina in drei Gruppen wurden zwei verschiedene Varianten gewählt: Zum einen die Kategorien „< 25cm<sup>3</sup>“, „25-50cm<sup>3</sup>“ und „> 50cm<sup>3</sup>“, zum anderen die Einteilung in „< 25cm<sup>3</sup>“, „25-75cm<sup>3</sup>“ und „> 75cm<sup>3</sup>“.

### 3.5.2.3. Berechnung von Zeitspannen

Für die Überlebenszeitanalysen wurden Überlebens- bzw. Nachbeobachtungszeiten anhand zweier Datumsangaben vom SPSS berechnet und in der SPSS-Tabelle in Monaten angegeben. Als Beginn dieser Zeitspannen wurde das Diagnosedatum der Tumorerkrankung definiert. Falls der Patient im Beobachtungszeitraum verstarb, bildete die Differenz von Todeszeitpunkt zum Diagnosedatum die Überlebenszeit. Verstarb der Patient bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit, dem so genannten Follow-up, nicht, wurde aus diesem und dem Diagnosedatum die Nachbeobachtungszeit ermittelt. Analog dazu wurde für die Analyse des rezidivfreien Überlebens die Zeitspanne zwischen Diagnose und Auftreten des ersten Rezidivs bzw. dem Beobachtungsende verwendet.

Zur Bestimmung des Patientenalters bei Diagnosedatum wurde mithilfe des SPSS die Differenz von Geburts- und Diagnosedatum gebildet und in Jahren angegeben.

In 14 Fällen gelang die Vermessung sowohl auf CT- als auch auf MRT-Grundlage. Hier wurde die Zeitspanne zwischen beiden Untersuchungen in Tagen angegeben.

### 3.5.2.4. Definition weiterer Variablen

Weiterhin wurden die im TNM-System erfassten Merkmale Primärtumor (T), regionale Lymphknotenmetastasen (N) und die Stadiengruppierung in binäre Variablen umgewandelt. Dazu wurde bei den Merkmalen „T“ und Stadiengruppierung Tis, T1 und T2 bzw. Stadium 0, I und II als „early“ zusammengefasst. Unter die Kategorie „advanced“ fielen T3 und T4 bzw. Stadium III und IV. In Bezug auf den Befall regionärer Lymphknoten unterschied die binäre Einteilung in „Metastasen vorhanden“ = „N+“ - , d.h. N1 oder N2 oder N3 und „keine Metastasen vorhanden“, d.h. N0.

Zur Untersuchung, ob das berechnete Tumorzumens altersabhängig ist, wurde analog zur



Bildung der Volumenkategorien die 50-%-Perzentile des Patientenalters bei Diagnosestellung bestimmt und die Patienten in die beiden Gruppen  $\leq$  Median und  $>$  Median eingeteilt.

Von besonderer statistischer Bedeutung war die binäre Variable „Fünf-Jahres-Überleben“. Patienten, die innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung verstarben, bildeten die erste Gruppe. Der zweiten wurden alle Personen zugeordnet, die nach Ablauf dieses Zeitraumes nicht verstorben waren. Folglich ist ein Beobachtungszeitraum von mindestens fünf Jahren nach Diagnosestellung Voraussetzung für die Zuordnung von Patienten zu einer der beiden Gruppen, die nicht in allen Fällen erfüllt war.

Im Falle der 14 Patienten, bei denen eine Volumenbestimmung auf CT und MRT erfolgte, war außerdem die Volumendifferenz von Interesse, die ebenso wie die Volumina in  $\text{cm}^3$  angegeben wurde.

### **3.5.3. Das Tumolvolumen in Abhängigkeit vom T-Stadium**

Um einen ersten Überblick über die durchschnittlichen Tumorumfänge der einzelnen T-Stadien zu erhalten, wurden die Mittelwerte des Volumens für T1 bis T4 tabellarisch zusammengefasst, jeweils getrennt für CT- und MRT-Bilddaten als Ausgangsmaterial. Anschließend wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests die Mittelwertsdifferenzen zwischen den einzelnen Stadien auf Signifikanz überprüft. Im Falle einer Unterschreitung der Fallzahl von 40 in einer Testgruppe wurde der exakte p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests berechnet.

Das Stadium T0 wurde in der beschriebenen Analyse vernachlässigt, da dieser Gruppe nur ein Patient mit vermessenem Tumorumfang zuzuordnen war. Dementsprechend verringerte sich die Anzahl der in diese Analyse eingeschlossenen Fälle, bei denen ein MRT als Grundlage der Volumenberechnung diente, von 132 auf 131.

### **3.5.4. Kreuztabellen**

Das Erstellen von Kreuztabellen diente dem Auffinden von Zusammenhängen zwischen vermessenem Tumorumfang und anderen Tumor- oder Patientencharakteristika. Untersucht wurde jeweils der Zusammenhang zwischen der binären, das CT- oder MRT-Volumen beschreibenden Variable (s. 5.2.2. Bildung von Volumenkategorien) und einem ebenfalls dichotomen oder ordinalen Merkmal. Die vermuteten Assoziationen wurden anschließend mit statistischen Tests auf ihre Signifikanz überprüft.

Bei den dem Tumorumfang gegenübergestellten Merkmalen handelte es sich im Einzelnen um die binären Merkmale Lymphknotenmetastasen (vorhanden/ nicht vorhanden), Anzahl der Therapieformen (eine/ mehrere), Rezidivstatus (Rezidiv vorhanden/ nicht vorhanden), Fernmetastasen (vorhanden/ nicht vorhanden) und das Patientenalter ( $\leq$  Median/  $>$  Median). Das

nominale Merkmal „Tumorklassifikation“ wurde durch die Definition vierer binärer Variablen aufgeschlüsselt in: Lokalisation Mundhöhle ja/ nein, Oropharynx ja/ nein, Hypopharynx ja/ nein und Nase und Nasennebenhöhlen ja/ nein. Diese Aufteilung ermöglichte die Anwendung des exakten Tests nach Fischer, der bei allen dichotomen Merkmalen als Signifikanztest zur Anwendung kam. Ferner wurden dem Tumorklassifikation folgende ordinale Merkmale gegenübergestellt: T-Stadium (T0/ T1/ T2/ T3/ T4), Lymphknotenmetastasierung (N0/ N1/ N2/ N3), Stadiengruppierung (Stadium 0/ I/ II/ III/ IV) und histologisches Grading (G1/ G2/ G3/ G4). Die Verteilung wurde hier mittels exakten U-Tests nach Mann-Whitney auf Signifikanz überprüft.

### **3.5.5. Überlebensanalysen**

#### **3.5.5.1. Kaplan-Meier-Überlebensanalysen**

Um einen ersten Überblick zu gewinnen, wurde je eine Kaplan-Meier-Analyse, bestehend aus Überlebensstabelle und -funktion, für sämtliche Patienten mit vorhandenem Bildmaterial (n = 392) und für Patienten mit zuvor berechneter Tumorklassifikation (n = 275) durchgeführt. Als wichtige Kenngrößen waren die 5-Jahres-Überlebensrate von Interesse, die aus der Überlebensstabelle abgelesen werden konnte, sowie Median und Mittelwert des Überlebens. Letztere erschienen zusammen mit ihrem 95%-Konfidenzintervall in einer gesonderten Tabelle der SPSS-Ausgabedatei.

In der Folge wurden in einer Überlebensfunktion zwei oder mehr Kurven verschiedener Patientengruppen einer Population gegenübergestellt und ein potentiell signifikanter Unterschied mittels Log-Rank-Test verifiziert. Als Ausgangspopulationen wurden zum einen sämtliche Patienten mit vorhandenen Bilddaten (n = 392) und diejenigen mit erhobenem Tumorklassifikation (n = 275) gewählt. Zum anderen erfolgte eine jeweils separate Betrachtung der Fälle mit Lokalisation des Primärtumors in Mundhöhle (n = 146) und Oropharynx (n = 76) (siehe Tabelle 4). Die Auswahl dieser Lokalisationen erfolgte anhand der Fallzahlen: Mundhöhle und Oropharynx waren die am häufigsten vertretenen anatomischen Bezirke.

Für die Überlebensanalysen zum Tumorklassifikation wurden aus den Fällen einer Population je nach Art der Bilddaten (CT oder MRT) zwei Teilpopulationen gebildet. Zusammenfassend waren es vier verschiedene Populationen (siehe Tabelle 4), die nach den in Tabelle 5 dargelegten Vorschriften in Gruppen eingeteilt wurden. Je nach Anzahl der Gruppen, in die eine Population aufgeteilt wurde (siehe Tabelle 5), sind in einer Überlebensfunktion zwei, drei oder vier Graphen gegenübergestellt, deren Abweichungen voneinander im Log-Rank-Test auf Signifikanz getestet wurden.

<b>Population und Teilpopulationen (a, b)</b>	<b>Kriterien für die Bildung von Gruppen</b>
Patienten mit Bilddaten n = 392	vermessbare Bilddaten vorhanden ja/ nein
Patienten mit vermessbaren Bilddaten n = 275*	Geschlecht TNM-System
a) vermessen CT n = 157 b) vermessen MRT n = 132	a) Tumorzvolumen b) Tumorzvolumen
Patienten mit vermessbaren Bilddaten, Lokalisation Mundhöhle n = 146*	TNM-System
a) vermessen CT n = 90 b) vermessen MRT n = 63	a) Tumorzvolumen b) Tumorzvolumen
Patienten mit vermessbaren Bilddaten, Lokalisation Oropharynx n = 76*	TNM-System
a) vermessen CT n = 37 b) vermessen MRT n = 41	a) Tumorzvolumen b) Tumorzvolumen

Tabelle 4: Populationen und Kriterien für die Bildung von Gruppen, deren Überlebensfunktionen in Kaplan-Meier-Kurven verglichen wurden (n = Anzahl der Fälle; \* = für Analysen zum TNM-System standen aufgrund fehlender Daten meist nicht alle Patienten zur Verfügung)

Art des Kriteriums	Anzahl der Gruppen	Konkrete Einteilung (Trennung der Gruppen durch „/“)
Tumervolumen	2	- < Median/ > Median
	3	- < 25cm <sup>3</sup> / 25 – 50cm <sup>3</sup> / > 50cm <sup>3</sup>
	3	- < 25cm <sup>3</sup> / 25 – 75cm <sup>3</sup> / > 75cm <sup>3</sup>
TNM-System	4	- T-Stadium: T1/ T2/ T3/ T4
	2	- T-Stadium, binär: early (Tis, T1 und T2)/ advanced (T3 und T4)
	4	- Stadiengruppierung: Stadium I/ Stadium II/ Stadium III/ Stadium IV
	2	- Stadiengruppierung, binär: early (Stadium 0, I und II)/ advanced (Stadium III und IV)
	4	- Lymphknotenmetastasen: N0/ N1/ N2/ N3
	2	- Lymphknotenmetastasen, binär: N0/ N+
	2	- Fernmetastasen: M0/ M1

Tabelle 5: Konkrete Vorschriften für die Bildung von Gruppen (N+ = Lymphknotenmetastasen vorhanden)

### 3.5.5.2. Korrelationsanalysen

Um einen linearen Zusammenhang zwischen Tumervolumen und Überleben nachzuweisen, wurden folgende drei Populationen untersucht: alle Patienten mit vermessenem Tumor sowie deren zwei Teilpopulationen mit der Tumorlokalisation Mundhöhle und Oropharynx. Die drei Populationen wurden für eine getrennte Analyse von CT- und MRT-Volumina jeweils in zwei Teile gegliedert. Für jede der so entstandenen sechs Populationen wurden zwei Korrelationsanalysen durchgeführt: eine zum Überleben und eine zur rezidivfreien Zeit nach Diagnosestellung. Korrelationsstärke und -richtung wurden bei Analysen ab 40 Probanden mit dem Maßkorrelationskoeffizient nach Pearson quantifiziert, der die lineare Abhängigkeit zwischen zwei Variablen prüft. Bei Analysen mit weniger als 40 eingeschlossenen Fällen wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet, der die Stärke des monotonen Zusammenhangs zweier Variablen beschreibt.

### 3.5.6. Vergleich zwischen CT- und MRT-Bilddaten

Die Tatsache, dass bei 14 Patienten sowohl auf einem CT als auch auf einem MRT die Tumorgöße des Primärtumors vermessen war, eröffnete die Möglichkeit eines direkten Vergleichs beider bildgebender Verfahren. Hierfür wurde auch die zeitliche Reihenfolge beider Untersuchungen berücksichtigt und das dazwischen liegende Intervall bestimmt. Nach Berechnung des Mittelwertes für CT- und MRT-Volumen wurde die Differenz mittels Wilcoxon-Test auf Signifikanz überprüft. Ferner wurden Mittelwert, Minimum, Maximum, Spannweite und Standardabweichung des Betrags

der CT-MRT-Volumendifferenz als absoluter Zahlenwert und in Bezug auf den Mittelwert des Tumervolumens berechnet.

## 4. Ergebnisse der Arbeit

### 4.1. Patienten

#### *Gesamtpopulation (n = 392)*

Von den 392 in der Auswertung berücksichtigten Patienten waren 300 (76,5%) männlichen und 92 (23,5%) weiblichen Geschlechts. Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei  $59,6 \pm 12,1$  Jahren. 120 Personen (30,6%) erlitten während der Nachbeobachtung ein Rezidiv; 175 Patienten (44,6%) verstarben. Dabei betrug der Mittelwert der Überlebenszeit nach Diagnosestellung  $24,1 \pm 22,6$  Monate. In 93 Fällen (53,1%) war der Tod tumorbedingt; bei 8 Patienten (4,6%) stand er hingegen nicht mit dem Tumorleiden in Verbindung. In 74 Fällen (42,3%) blieb der Mortalstatus unbekannt. Bei den 217 (55,4%) bis zum Follow-up noch lebenden Patienten umfasste die durchschnittliche Beobachtungszeit nach Diagnosestellung eine Spanne von  $44,7 \pm 31,2$  Monaten.

Der Primärtumor befand sich am häufigsten in Mundhöhle (215 Patienten, 54,8%) und Oropharynx (104 Patienten, 26,5%). Weitere Lokalisationen und deren Fallzahlen sind dem Diagramm 1 sowie der Tabelle 6 zu entnehmen.

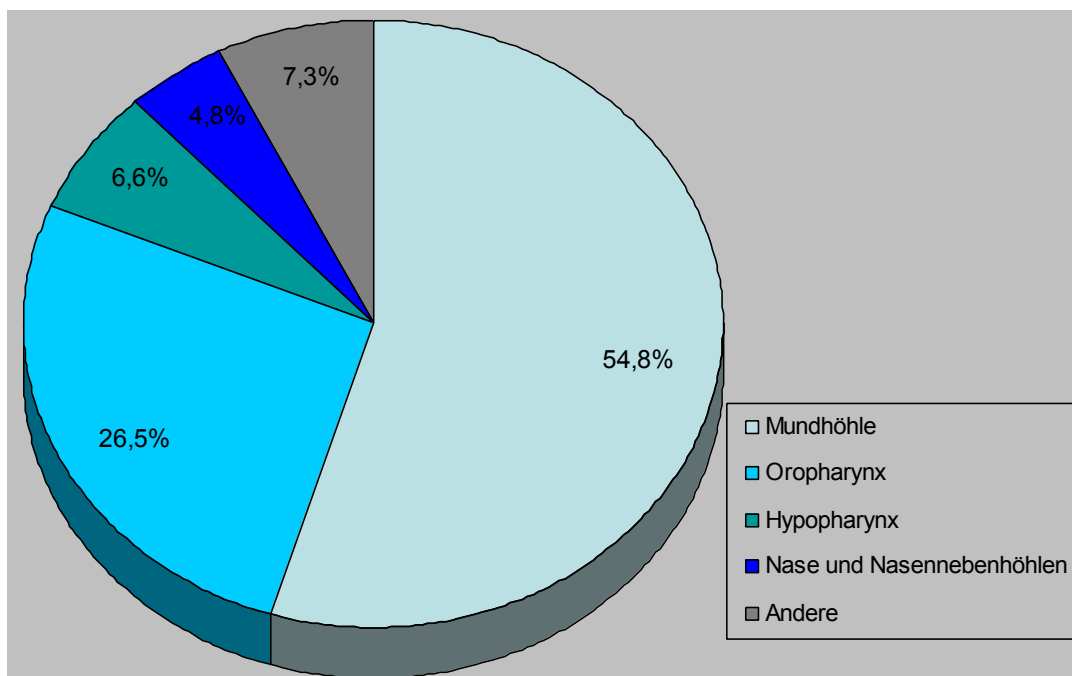


Diagramm 1: Die vier häufigsten Lokalisationen des Primärtumors

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit</b>
Mundhöhle	215	54,8%
Oropharynx	104	26,5%
Hypopharynx	26	6,6%
Nase und Nasen- nebenhöhlen	19	4,8%
Nasopharynx	8	2,0%
Lippen	8	2,0%
Parotis	6	1,5%
ohne nähere Angaben	3	0,8%
große Speicheldrüsen	2	0,5%
Larynx	1	0,3%

Tabelle 6: Häufigkeiten der Lokalisation des Primärtumors

In Bezug auf die Stadiengruppierung des TNM-Systems lag bei 209 Patienten (53,3%) ein Stadium IV vor. Die histologische Analyse ergab in 53,1% (208 Patienten) das Grading „G2“. In über neun von zehn Fällen (356 Patienten, 90,8%) wurde als histologischer Subtyp ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Für die Häufigkeitsverteilung der anderen TNM-Stadien sowie der Tumordifferenzierung und -histologie siehe Tabelle 7.

<b>Kriterium</b>	<b>Kategorien</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit</b>
Grading	G1	36	9,2%
	G2	208	53,1%
	G3	93	23,7%
	G4	6	1,5%
	unbekannt	48	12,5%
Histologie	Plattenepithelkarzinom	356	90,8%
	Adenokarzinom	11	2,8%
	Sonstige	25	6,4%
Stadiengruppierung	Stadium 0	3	0,8%
	Stadium I	53	13,5%
	Stadium II	52	13,3%
	Stadium III	55	14%
	Stadium IV	209	53,3%
	unbekannt	20	5,1%

Tabelle 7: Häufigkeiten von Tumordifferenzierung, Histologie und Stadiengruppierung

Die Therapie des Tumorleidens bestand in 141 Fällen (36,0%) aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Auch die alleinige Operation (117 Fälle, 29,8%) und die Kombination aus Operation und Bestrahlung (104 Patienten, 26,5%) wurden häufig als Therapieregime gewählt. In der überwiegenden Mehrzahl (376 Patienten, 95,6%) war eine Operation Bestandteil der Therapie. Nur in zwei Fällen (0,5%) wurde der Tumor nicht therapiert. Für weitere Details zur Behandlung siehe Tabelle 8 sowie Diagramm 2.

Kriterium	Kategorien	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Therapieformen	keine	2	0,5%
	nur Operation	117	29,8%
	nur Chemotherapie	--	--
	nur Radiotherapie	4	1,0%
	nur Radio- und Chemotherapie	10	2,6%
	nur Operation und Chemotherapie	14	3,6%
	nur Operation und Radiotherapie	104	26,5%
	Operation, Radio- und Chemotherapie	141	36,0%
Anzahl der Therapieformen	keine	2	0,5%
	eine	119	30,4%
	mehrere	271	69,1%
Operation	ja	376	95,9%
	nein	16	4,1%

Tabelle 8: Häufigkeiten der Therapieformen



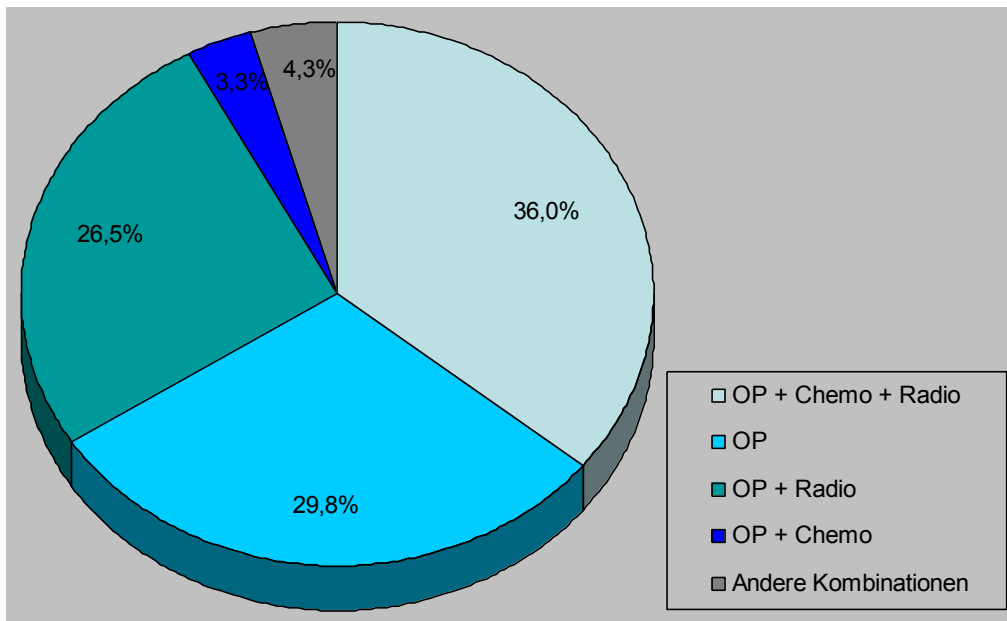


Diagramm 2: Die vier häufigsten Therapieregime (OP = Operation, Chemo = Chemotherapie, Radio = Radiotherapie)

### *Teilpopulationen*

Wie bereits in 3.5.1. erwähnt, wurde die Gesamtpopulation in zwei Gruppen aufgeteilt. Die aus 275 Datensätzen (70,2%) bestehende Gruppe enthält alle Patienten, bei denen das Tumolvolumen berechnet werden konnte. Dabei stellte in 143 Fällen ein CT die Berechnungsgrundlage dar, in 118 Fällen ein MRT. Bei 14 Patienten wurden sowohl CT- als auch MRT-Bilddaten vermessen, sodass insgesamt  $143 + 14 = 157$  CT-Volumina und  $118 + 14 = 132$  MRT-Volumina für die Auswertung zur Verfügung standen.

In 117 Fällen war eine Erhebung der Tumorausmaße aus den Bilddaten nicht möglich. Diese bilden mit einem Anteil von 29,8% an der Gesamtpopulation die zweite Gruppe, die bezüglich aller erfassten Merkmale der ersten Gruppe ( $n = 275$ ) gegenübergestellt wurde. Ziel des Vergleichs war es, die Gleichheit beider Gruppen bezüglich potentieller konfundierender Variablen nachzuweisen, die mit dem Tumolvolumen in Zusammenhang stehen könnten. Tabelle 9 führt diese Variablen und ihre Häufigkeiten einzeln auf. Spalte vier enthält jeweils den dazugehörigen zweiseitigen p-Wert des Signifikanztests bzw. die 95%-Konfidenzintervalle beider Gruppen. In Klammern ist ferner der verwendete Signifikanztest angegeben. Wann welcher Test angewandt wurde, ist in „3.5.1. Beschreibung der Patientenpopulation“ erläutert worden. P-Wert bzw. Konfidenzintervall wurden in der Tabelle fett gedruckt hervorgehoben, wenn sich beide Gruppen in Bezug auf dieses Merkmal signifikant unterschieden. In sechs von 13 verglichenen Merkmalen bzw. in zehn von 41 Signifikanztests waren beide Gruppen signifikant verschieden. Dies betraf die Häufigkeit der Lokalisation „Nasopharynx“ sowie teilweise die histologische Klassifikation in Tumorentitäten und

Malignitätsgrad, die Stadiengruppierung des TNM-Systems und Anzahl und Art der Therapieformen.

	<b>Patienten mit vermessenen Tumorzvolumen</b> (n = 275)	<b>Patienten mit nicht vermessbaren Bildraten</b> (n = 117)	<b>zweiseitiger p-Wert bzw. 95%- Konfidenzintervall,</b> (in Klammern der verwendete Signifikanztest)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	211 (76,7%)	89 (76,1%)	0,89 (Chi-Quadrat-Test)
weiblich	64 (23,3%)	28 (23,9%)	
<b>Alter bei Diagnose in Jahren</b> (Mittelwert ± SD)	59,8 ± 12,4	59,2 ± 11,7	n = 275: [58,3 ; 61,2] n = 117: [57,1; 61,4]
<b>Lokalisation</b>			
Mundhöhle	146 (53,1%)	69 (59,0%)	0,28 (Chi-Quadrat-Test)
Oropharynx	76 (27,6%)	28 (23,9%)	0,53 (exakter Test nach Fischer)
Hypopharynx	22 (8,0%)	4 (3,4%)	0,12 (exakter Test nach Fischer)
Nase und Nasen- nebenhöhlen	16 (5,8%)	3 (2,6%)	0,21 (exakter Test nach Fischer)
Nasopharynx	2 (0,7%)	6 (5,1%)	<b>0,01</b> (exakter Test nach Fischer)
Lippen	4 (1,5%)	4 (3,4%)	0,25 (exakter Test nach Fischer)
Parotis	6 (2,2%)	--	0,19 (exakter Test nach Fischer)
große Speichel- drüsen	2 (0,7%)	--	1,00 (exakter Test nach Fischer)
Larynx	--	1 (0,9%)	0,30 (exakter Test nach Fischer)
ohne nähere Angaben	1 (0,4%)	2 (1,7%)	0,21 (exakter Test nach Fischer)
<b>Histologische Einteilung</b>			
Plattenepithel- karzinom	244 (88,7%)	112 (95,7%)	<b>0,034</b> (exakter Test nach Fischer)
Adenokarzinom	11 (4,0%)	--	<b>0,039</b> (exakter Test nach Fischer)
Sonstige	20 (7,3%)	5 (4,3%)	0,37 (exakter Test nach Fischer)

Tabelle 9, Teil 1: Häufigkeiten von Patienten-, Tumor und Therapiemerkmalen für beide Teilpopulationen sowie Art und Ergebnis des dazugehörigen Signifikanztests (SD = Standardabweichung, n = Anzahl)

	Patienten mit vermessenem Tumorzvolumen (n = 275)	Patienten mit nicht vermessbaren Bildtdaten (n = 117)	zweiseitiger p-Wert bzw. 95-%- Konfidenzintervall, (in Klammern der verwendete Signifikanztest)
<b>Grading</b>			
G1	17 (6,2%)	19 (16,2%)	<b>0,003</b> (exakter Test nach Fischer) <sup>2</sup>
G2	146 (53,1%)	62 (53,0%)	0,99 (Chi-Quadrat-Test)
G3	71 (25,8%)	22 (18,8%)	0,15 (exakter Test nach Fischer) <sup>2</sup>
G4	6 (2,2%)	--	0,19 (exakter Test nach Fischer)
unbestimmt	35 (12,7%)	14 (12,0%)	1,00 (exakter Test nach Fischer)
<b>TNM-Stadium</b>			
Stadium 0	1 (0,4%)	2 (1,7%)	0,21 (exakter Test nach Fischer)
Stadium I	23 (8,4%)	30 (25,6%)	<b>0,000016</b> (exakter Test nach Fischer) <sup>2</sup>
Stadium II	35 (12,7%)	17 (14,5%)	0,63 (exakter Test nach Fischer)
Stadium III	39 (14,2%)	16 (13,7%)	1,00 (exakter Test nach Fischer) <sup>2</sup>
Stadium IV	165 (60%)	44 (37,6%)	<b>0,000063</b> (Chi-Quadrat-Test)
unbestimmt	12 (4,4%)	8 (6,8%)	0,32 (exakter Test nach Fischer)
<b>Rezidiv</b>			
ja	87 (31,6%)	33 (28,2%)	0,55 (exakter Test nach Fischer)
nein	188 (68,4%)	84 (71,8%)	
<b>Mortalität</b>			
nicht verstorben	148 (53,8%)	69 (59,0%)	0,35 (Chi-Quadrat-Test)
verstorben	127 (46,2%)	48 (41,0%)	
<b>Follow-up-Zeit nach Diagnose in Monaten</b> (Mittelwert ± SD)	[n = 148] 44,2 ± 28,9	[n = 69] 45,77 ± 35,8	n = 275: [39,5 ; 48,9] n = 117: [45,8; 54,4]
<b>Überleben nach Diagnose in Monaten</b> (Mittelwert ± SD)	[n = 127] 21,7 ± 19,7	[n = 48] 30,31 ± 28,1	n = 275: [18,3 ; 25,2] n = 117: [22,2; 38,5]

Tabelle 9, Teil 2: Häufigkeiten von Patienten-, Tumor und Therapiemerkmalen für beide Teilpopulationen sowie Art und Ergebnis des dazugehörigen Signifikanztests (SD = Standardabweichung, n = Anzahl)

	<b>Patienten mit vermessenem Tumorzvolumen (n = 275)</b>	<b>Patienten mit nicht vermessbaren Bildaten (n = 117)</b>	<b>zweiseitiger p-Wert bzw. 95%- Konfidenzintervall, (in Klammern der verwendete Signifikanztest)</b>
<b>Therapieformen</b>			
OP+Radio+Chemo	112 (40,7%)	29 (24,8%)	<b>0,003</b> (exakter Test nach Fischer)
nur OP	72 (26,2%)	45 (38,5%)	<b>0,016</b> (exakter Test nach Fischer)
nur OP+Radio	67 (24,4%)	37 (31,6%)	0,17 (exakter Test nach Fischer)
nur OP+Chemo	10 (3,3%)	4 (3,4%)	1,00 (exakter Test nach Fischer)
nur Chemo+Radio	9 (3,3%)	1 (0,9%)	0,29 (exakter Test nach Fischer)
nur Radio	3 (1,1%)	1 (0,9%)	1,00 (exakter Test nach Fischer)
nur Chemo	--	--	1,00 (exakter Test nach Fischer)
keine Therapie	2 (0,7%)	--	1,00 (exakter Test nach Fischer)
<b>Anzahl der Therapieformen</b>			
keine	2 (0,7%)	--	1,00 (exakter Test nach Fischer)
eine	75 (27,3%)	46 (39,3%)	<b>0,02</b> (Chi-Quadrat-Test)
mehrere	198 (72,0%)	71 (60,7%)	<b>0,03</b> (Chi-Quadrat-Test)
<b>Operation</b>			
ja	261 (94,9%)	115 (98,3%)	0,17 (exakter Test nach Fischer)
nein	14 (5,1%)	2 (1,7%)	

Tabelle 9, Teil 3: Häufigkeiten von Patienten-, Tumor und Therapiemerkmalen für beide Teilpopulationen sowie Art und Ergebnis des dazugehörigen Signifikanztests (OP = Operation, Radio = Bestrahlung, Chemo = Chemotherapie, n = Anzahl)

#### 4.2. Ursachen für die Nichtvermessbarkeit von Bilddaten

Bei der Betrachtung der 117 nicht vermessbaren Bilddatensätze war auffällig, dass es sich in 82,1% (96 Datensätze) um CT-Untersuchungen handelte und nur in 17,9% (21 Fälle) um MRT-Bilddaten (siehe Diagramm 3). Insgesamt stellten Hochkontrastartefakte durch nicht entfernbare Zahnersatzmaterial und die unscharfe Demarkierung oder mangelnde Kontrastmittel-Anreicherung des Tumors (je 45/117; 38,5%) die beiden häufigsten Gründe für die Nichtvermessbarkeit dar. Bei dem überwiegenden Anteil der Bilddaten (je 40/45) handelte es sich dabei um ein CT. Damit waren Metallartefakte (siehe Abbildung 4) und die unzureichende Abgrenzbarkeit des Tumors zusammen in 83,3% (80/96) für die Nichtvermessbarkeit von CT-Bilddaten verantwortlich. An dritter Stelle in der Ursachenstatistik stand beim CT die nicht vorhandene Kontrastmittel-Serie (13/96; 13,5%).

Bei alleiniger Betrachtung der 21 MRT-Bilddatensätze waren als Hauptursachen für die mangelnde Beurteilbarkeit der Tumorausmaße a) Bewegungsartefakte (6/21; 28,6%) und b) Metallartefakte und der Zustand nach chirurgischem Eingriff im Tumorgebiet (je 5/21; 23,8%) zu nennen. Die Bezeichnung „Zustand nach“ schloss einen Zeitraum von sechs Monaten nach Operation bzw. Probeexzision ein, um eine Verfälschung der Messergebnisse infolge Ödembildung nach dem chirurgischen Eingriff zu verhindern.

Bezogen auf die Tumorlokalisation gelang die Vermessung von Hypopharynx-Karzinomen und Tumoren der Nase und Nasennebenhöhlen häufiger als in Mundhöhle und Oropharynx (siehe Diagramm 4).

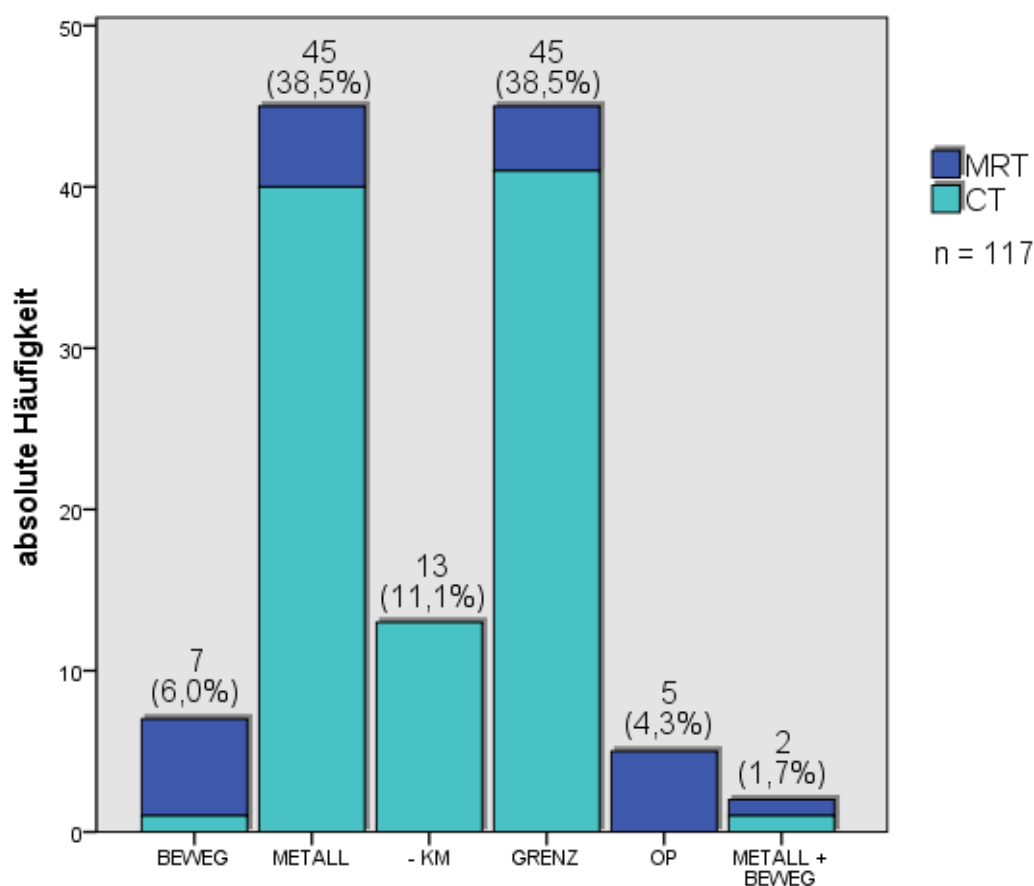


Diagramm 3: Ursachen der Nichtvermessbarkeit der Tumorgöße bei CT und MRT (BEWEG = Bewegungsartefakte, METALL = Metallartefakte, - KM = keine Kontrastmittel-Serie vorhanden, GRENZ = Tumorgewebe nur unscharf oder nicht abgrenzbar, OP = Zustand nach chirurgischem Eingriff, METALL + BEWEG = Metall- und Bewegungsartefakte)

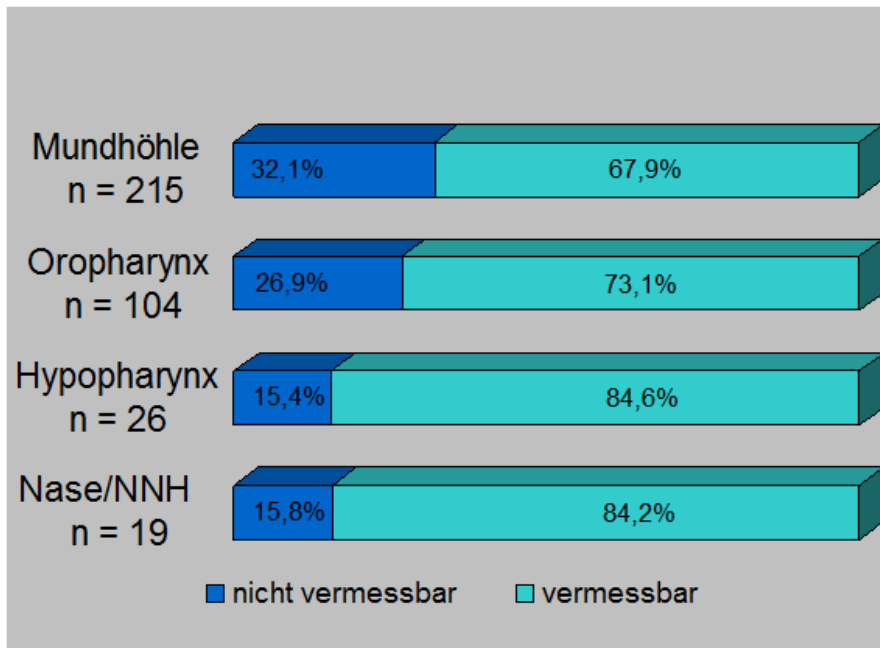


Diagramm 4: Relative Häufigkeiten der Vermessbarkeit der vier häufigsten Tumorlokalisationen

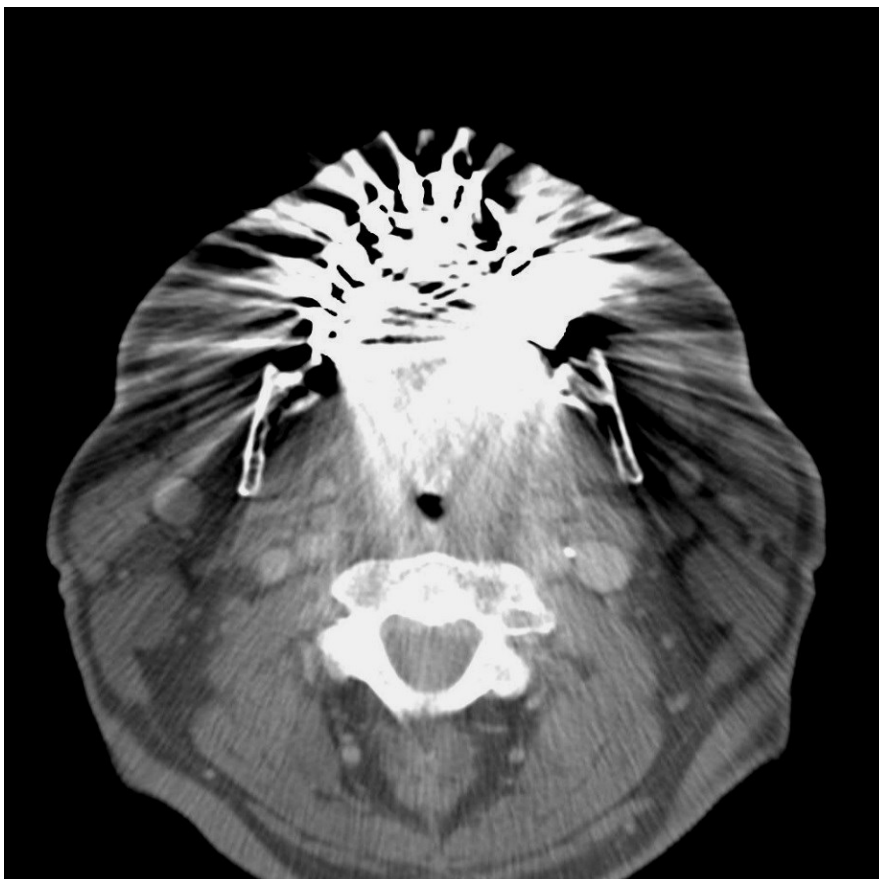


Abbildung 4: Metallartefakte im CT: der Mundboden als Tumorregion ist nicht beurteilbar

### 4.3. Tumervolumen

#### *Allgemeine Kenngrößen*

Das auf der Grundlage von 157 Bilddatensätzen berechnete CT-Volumen besaß einen Mittelwert von  $27,1\text{cm}^3$  bei einer Standardabweichung von  $45,3\text{cm}^3$ . Die Spannweite des Volumens reichte von  $0,2\text{cm}^3$  bis  $404,8\text{cm}^3$  (siehe Diagramm 5). MRT-Volumina wurden auf der Basis von 132 Bilddatensätzen berechnet und wiesen einen Mittelwert von  $21,1\text{cm}^3$  auf (siehe Diagramm 6). Die Standardabweichung betrug  $31,6\text{cm}^3$ , wobei berechnete Volumenwerte einen Bereich von  $0,5\text{cm}^3$  bis  $237,9\text{cm}^3$  einschlossen.

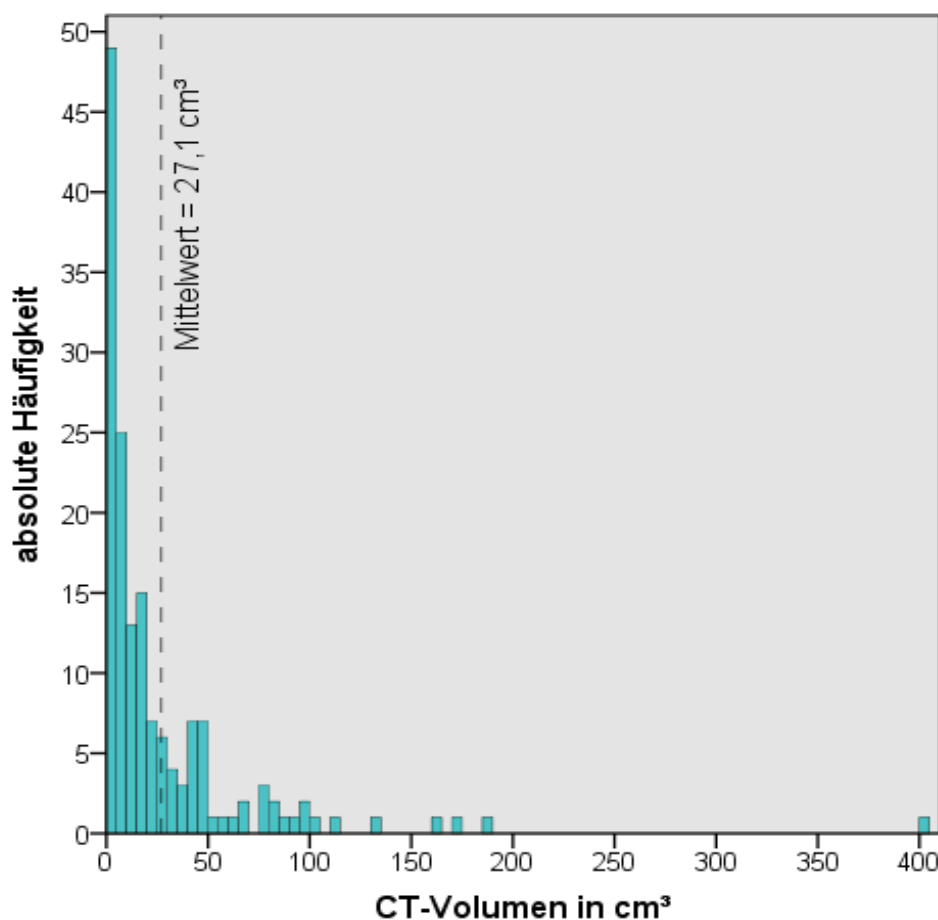


Diagramm 5: Histogramm der CT-Volumina mit einer Intervallbreite von  $5\text{ cm}^3$

Weiterhin soll der Median der vermessenen Volumina, der als Trennwert für die Definition der binären Variable „Tumervolumen“ von Bedeutung war, in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Die Teilpopulation sämtlicher auf CT-Grundlage vermessenen Tumoren ( $n = 157$ ) wies einen Volumen-Median von  $11,44\text{cm}^3$  auf. Für die Lokalisation Mundhöhle betrug der CT-Volumen-Median  $7,31\text{cm}^3$  ( $n = 90$ ), für den anatomischen Bezirk Oropharynx  $18,7\text{cm}^3$  ( $n = 37$ ). Der Volumen-Median der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren ( $n = 132$ ) lag bei  $10,37\text{cm}^3$ . Für

die Lokalisation Mundhöhle ergab sich ein MRT-Volumen-Median von  $5,22\text{cm}^3$  ( $n = 63$ ), für die Lokalisation Oropharynx  $13,74\text{cm}^3$  ( $n = 41$ ).

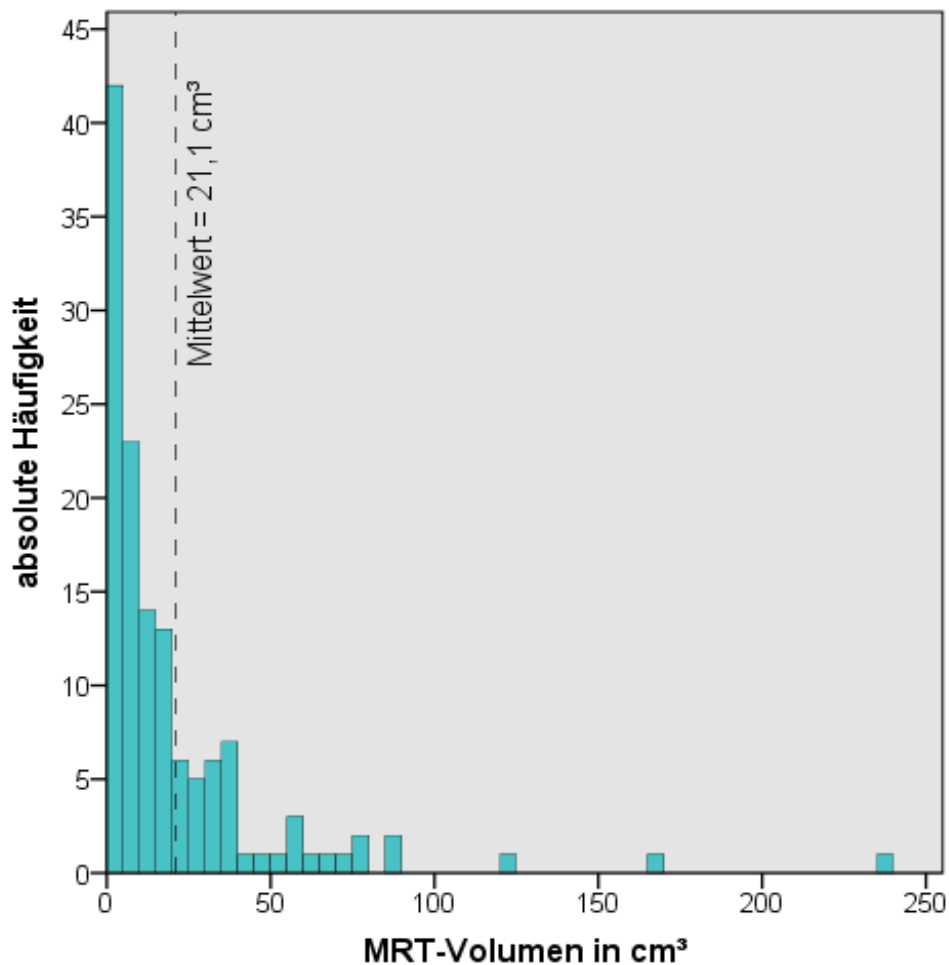


Diagramm 6: Histogramm der MRT-Volumina mit einer Intervallbreite von  $5\text{ cm}^3$

#### *Volumina in Abhängigkeit vom T-Stadium*

Bei der Einteilung der berechneten Tumervolumina anhand der T-Stadien stieg der Mittelwert des Volumens der einzelnen Gruppen von T1 zu T4 an. Dabei war der Unterschied jedoch nicht immer signifikant: Bei den auf CT-Bilddaten vermessenen Tumoren bestand nur zwischen den Mittelwerten von T1 und T2 Signifikanz bei einem p-Wert von 0,025. In der Population der auf Grundlage von MRT berechneten Volumina wurde nur Signifikanz zwischen den Gruppen T2 und T3 ( $p = 0,00016$ ) erreicht (siehe Tabelle 10 und 11).

Fasste man die Stadien T1 und T2 zur Gruppe „early“ und T3 und T4 zur Gruppe „advanced“ zusammen, so war die Mittelwertsdifferenz beider Gruppen sowohl für die auf Basis von CT- als auch MRT-Bilddaten berechneten Volumina hoch signifikant mit  $p = 0,00000264$  (CT) bzw.  $p = 0,0000000002$  (MRT).



<b>T-Stadium</b>	<b>Fall- zahl</b>	<b>kleinstes – größtes Volumen [cm³]</b>	<b>Mittelwert ± SD [cm³]</b>	<b>zweiseitiger p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)</b>
T1	22	0,36 – 27,99	5,4 ± 6,3	<b>0,025</b>  0,090  0,278
T2	38	0,24 – 404,82	25,2 ± 66,9	
T3	25	0,40 – 130,80	27,1 ± 32,7	
T4	68	0,20 – 187,47	35,7 ± 40,7	
T1 und T2 (early)	60	0,24 – 404,82	17,9 ± 7,0	<b>0,00000264</b>
T3 und T4 (advanced)	93	0,20 – 187,47	33,4 ± 4,0	

Tabelle 10: Einteilung der CT-Tumorvolumina nach T-Stadium und Signifikanztest des Mittelwertvergleichs (SD = Standardabweichung)

<b>T-Stadium</b>	<b>Fall- zahl</b>	<b>kleinstes – größtes Volumen [cm³]</b>	<b>Mittelwert ± SD [cm³]</b>	<b>zweiseitiger p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)</b>
T1	16	1,10 – 6,51	3,8 ± 1,9	0,219  <b>0,00016</b>  0,481
T2	25	0,68 – 25,81	7,1 ± 6,8	
T3	27	1,51 – 71,97	20,8 ± 16,2	
T4	55	0,70 – 237,94	33,7 ± 42,9	
T1 und T2 (early)	41	0,68 – 25,81	5,8 ± 0,9	<b>0,0000000002</b>
T3 und T4 (advanced)	82	0,70 – 237,94	29,5 ± 4,1	

Tabelle 11: Einteilung der MRT-Tumorvolumina nach T-Stadien und Signifikanztest des Mittelwertvergleichs (SD = Standardabweichung)

#### 4.4. Kreuztabellen

Durch die Erstellung von Kreuztabellen und darauf aufbauenden Signifikanztests konnten Zusammenhänge zwischen dem in eine binäre Variable umgewandelten Tumorumfang und anderen Tumor- und Patientencharakteristika nachgewiesen werden. Die Fallzahlen waren oft kleiner als 157 für CT-Bilddaten bzw. 132 für MRT-Bilddaten. Das liegt darin begründet, dass in

<b>Variablen der Kreuztabelle</b>	<b>Art der Variable</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Signifikanztest und zweiseitiger p-Wert</b>	<b>Erläuterung zum Testergebnis</b>
CT-Volumen T-Stadium	binär ordinal	153	Mann-Whitney-U (exakt) $p = 0,0000057$	Fortgeschrittene T-Stadien sind mit einem großen CT-Volumen assoziiert.
CT-Volumen Stadien- gruppierung	binär ordinal	152	Mann-Whitney-U (exakt) $p = 0,000028$	Fortgeschrittene Stadiengruppierungen sind mit einem großen CT-Volumen assoziiert.
CT-Volumen N-Stadium	binär ordinal	152	Mann-Whitney-U (exakt) $p = 0,038$	Fortgeschrittene Lymphknoten-Metastasen sind mit einem großen CT-Volumen assoziiert.
CT-Volumen Lokalisation Mundhöhle	binär binär	90	exakt nach Fischer $p = 0,0002$	Die Lokalisation Mundhöhle ist mit einem kleinen CT-Volumen assoziiert.
CT-Volumen Lokalisation Oropharynx	binär binär	37	exakt nach Fischer $p = 0,005$	Die Lokalisation Oropharynx ist mit einem großen CT-Volumen assoziiert.
MRT-Volumen Stadien- gruppierung	binär ordinal	124	Mann-Whitney-U (exakt) $p = 0,0000024$	Fortgeschrittene Stadiengruppierungen sind mit einem großen MRT-Volumen assoziiert.
MRT-Volumen N-Stadium	binär ordinal	124	Mann-Whitney-U (exakt) $p = 0,006$	Fortgeschrittene Lymphknoten-Metastasen sind mit einem großen MRT-Volumen assoziiert.
MRT-Volumen N-Stadium binär	binär binär	124	exakt nach Fischer $p = 0,012$	Das Vorhandensein von Lymphknoten-Metastasen ist mit einem großen MRT-Volumen assoziiert.
MRT-Volumen Lokalisation Mundhöhle	binär binär	63	exakt nach Fischer $p = 0,005$	Die Lokalisation Mundhöhle ist mit einem kleinen MRT-Volumen assoziiert.
MRT-Volumen Lokalisation Nase/ NNH	binär binär	9	exakt nach Fischer $p = 0,033$	Die Lokalisation Nase/NNH ist mit einem großen MRT-Volumen assoziiert.
MRT-Volumen Therapieformen eine/ mehrere	binär binär	132	exakt nach Fischer $p = 0,004$	Mehrere Therapieformen sind mit einem großen MRT-Volumen assoziiert.
MRT-Volumen Rezidivstatus	binär binär	132	exakt nach Fischer $p = 0,005$	Das Auftreten von Rezidiven ist mit einem großen MRT-Volumen assoziiert.

Tabelle 12: Kreuztabellen mit signifikanten Ergebnissen im Fischer- bzw. Mann-Whitney-U-Test

manchen Fällen das dem Volumen gegenübergestellte Merkmal unbekannt war. Signifikante Ergebnisse der Kreuztabellen sind in Tabelle 12 dargestellt. Hervorzuheben sind die drei Charakteristika Stadiengruppierung, Lymphknotenmetastasen und die Lokalisation Mundhöhle, die sowohl im Test mit dem CT- als auch mit dem MRT-Volumen signifikante Ergebnisse lieferten. Ferner war auffällig, dass in den Kreuztabellen, in denen das Volumen aus MRT-Bilddaten berechnet wurde, in sieben von 13 Tests Signifikanz erreicht wurde, bei den Kreuztabellen mit aus CT-Bilddaten berechnetem Volumen hingegen nur in fünf von 13 Tests.

## **4.5. Überlebensanalysen**

### **4.5.1. Kaplan-Meier-Überlebensanalysen**

#### **4.5.1.1. Gesamtpopulation (n = 392)**

##### *Überleben*

In der Kaplan-Meier-Analyse der 392 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine durchschnittliche Überlebenszeit von 68,1 Monaten, ein Überlebensmedian von 56 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 48,6% ermittelt. Bis zum Beobachtungsende fanden 175 Ereignisse statt, d.h. 175 Patienten verstarben.

In der aus 275 Patienten bestehenden Population mit vermessenem Tumolvolumen betrug die mittlere Überlebensdauer 65,6 Monate bei einem Überlebensmedian von 46 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 44,8% bei 127 zu verzeichnenden Ereignissen.

Im Vergleich der Überlebensdaten von Patienten mit vermessenem Primum (n = 275) und nicht vermessenem Bildmaterial (n = 117) fiel ein deutlicher Unterschied der 5-Jahres-Überlebensrate auf: Sie betrug für die aus 117 Patienten bestehende Population 57,7% und lag damit deutlich über den 44,8% der Vergleichsgruppe. Dennoch war die Differenz im Verlauf der Überlebensfunktionen (siehe Diagramm 7) bei einem p-Wert von 0,195 im Log-Rank-Test nicht signifikant.

Da sich die Graphen im Bereich von 115-125 Monaten auf der Zeitachse überschneiden, war streng genommen eine Voraussetzung für die Anwendung des Log-Rank-Tests nicht erfüllt. Überschneidungen können dazu führen, dass ein signifikantes Ergebnis nicht als solches erkannt wird, da sich Differenzen vor und nach dem Kreuzen der Kurven teilweise aufheben (Pfirrmann 2011). Die vorliegende Überschneidung war jedoch gering und der p-Wert weit von einem signifikanten Ergebnis entfernt, sodass diesem Sachverhalt hier nur eine geringe Bedeutung zuteil wurde. In Tabelle 13 sind die Überlebens-Kenngrößen aller in die Studie eingeschlossenen Patienten sowie der Populationen mit vermessenem und nicht vermessenem Tumor zusammenfassend dargestellt.

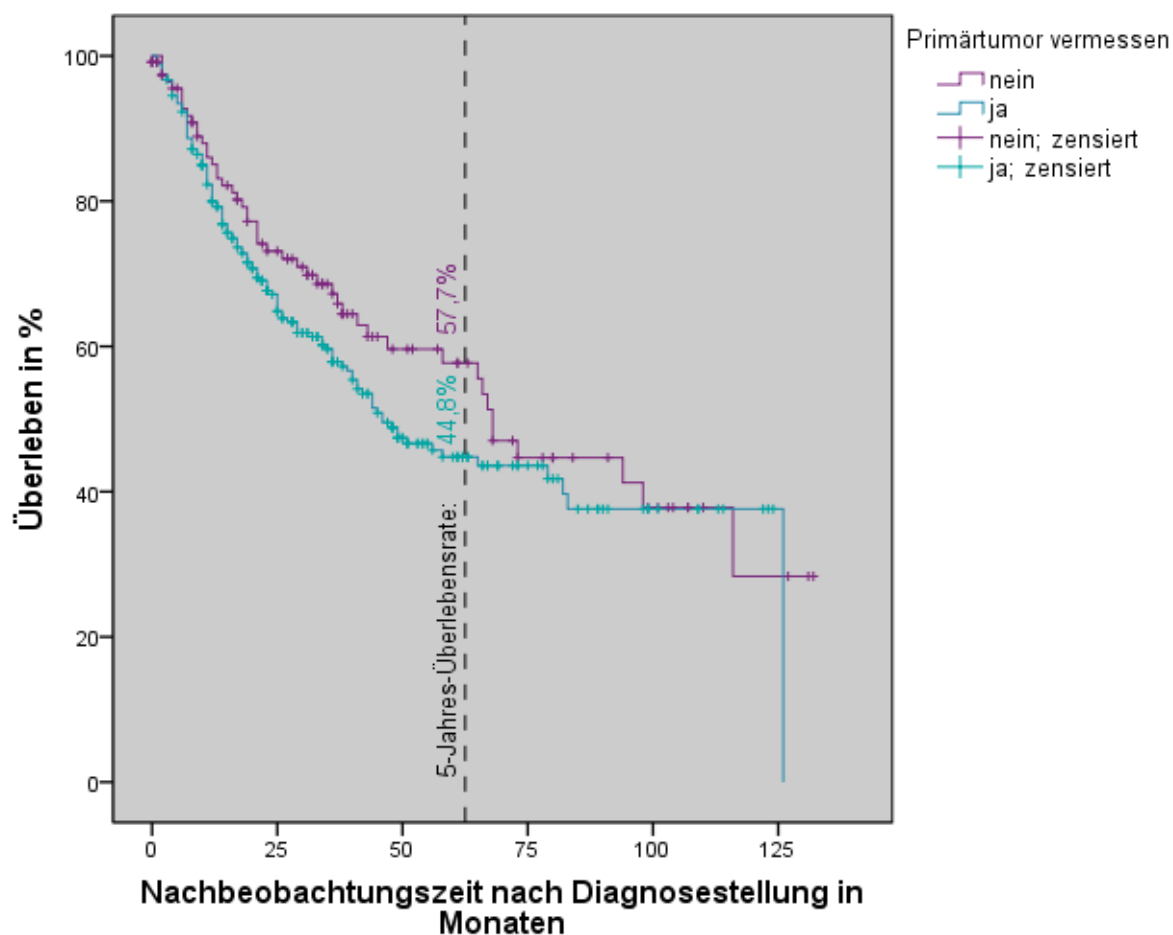


Diagramm 7: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen von Patienten mit vermessenem und nicht vermessenem Primärtumor

	Patienten mit Bilddaten	Patienten mit vermessenen Bilddaten	Patienten mit nicht vermessbaren Bilddaten
Anzahl der Patienten	392 (100%)	275 (100%)	117 (100%)
Anzahl der Ereignisse	175 (44,6%)	127 (46,2%)	48 (41,0%)
Anzahl zensierter Fälle	217 (55,4%)	148 (53,8%)	69 (59,0%)
Mittelwert des Überlebens*	68,06 Monate (61,65 – 74,47)	65,57 Monate (58,21 – 72,93)	73,10 Monate (61,89 – 84,31)
Überlebensmedian*	56 Monate (43,46 – 68,54)	46 Monate (34,29 – 57,71)	68 Monate (59,08 – 76,92)
5-Jahres-Überlebensrate	48,6%	44,8%	57,7%

Tabelle 13: Kenndaten des Überlebens der Studienpopulationen, \*in Klammern das 95-%-Konfidenzintervall in Monaten

### *Rezidivfreies Überleben*

Die Kaplan-Meier-Analyse aller in die Studie eingeschlossenen Patienten (n = 392) ergab einen Mittelwert des rezidivfreien Überlebens von 85,23 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 62,1% bei 120 stattgefundenen Ereignissen, d.h. 120 während der Beobachtungszeit aufgetretenen Rezidiven. Da in mehr als der Hälfte aller Fälle zensierte Daten vorlagen, existierte kein Überlebensmedian.

Im Vergleich dazu lag in der Teilpopulation der Patienten mit vermessenem Primum (n = 275) der Mittelwert des rezidivfreien Überlebens nur bei 80,04 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 60,7%. Es waren 87 Ereignisse zu verzeichnen. Im Vergleich dieser Population mit den Patienten, deren Tumor nicht vermessen war (n = 117), ließ sich zwar eine im Durchschnitt kürzere Überlebensdauer für die Patienten mit vermessenem Tumor feststellen (siehe Tabelle 14). Die Differenz war aber im Log-Rank-Test nicht signifikant (p-Wert = 0,563).

	<b>Patienten mit vorhandenen Bilddaten</b>	<b>Patienten mit vermessenen Bilddaten</b>	<b>Patienten mit nicht vermessbaren Bilddaten</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	392 (100%)	275 (100%)	117 (100%)
<b>Anzahl der Ereignisse</b>	120 (30,6%)	87 (31,6%)	33 (28,2%)
<b>Anzahl zensierter Fälle</b>	272 (69,4%)	188 (68,4%)	84 (71,8%)
<b>Mittelwert des Überlebens*</b>	85,23 Monate (78,33 – 92,12)	80,04 Monate (72,44 – 87,64)	87,46 Monate (75,10 – 99,81)
<b>5-Jahres-Überlebensrate</b>	62,1%	60,7%	65,2%

Tabelle 14: Kenndaten des rezidivfreien Überlebens der Studienpopulationen; \*in Klammern das 95%-Konfidenzintervall in Monaten

#### **4.5.1.2. Population mit vermessenem Tumolvolumen (n = 275)**

##### *Überleben*

Die Gegenüberstellung der Geschlechter ergab eine im Durchschnitt längere Überlebenszeit der Frauen: Ihre 5-Jahres-Überlebensrate betrug 53,5% im Vergleich zu 42,1% bei den Männern. Der Mittelwert lag beim weiblichen Geschlecht bei 73,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 58,0 – 88,4 Monate), beim männlichen nur bei 62,7 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 54,3 – 71,0 Monate). Der Unterschied stellte sich im Log-Rank-Test als nicht signifikant heraus (p-Wert = 0,13).

Bei Einteilung nach Kriterien des TNM-Systems wurde in den vier Kategorien T-Stadium binär, Stadiengruppierung binär, Lymphknoten-Metastasen binär und Fernmetastasen im

Gruppenvergleich jeweils ein signifikantes Ergebnis erzielt (siehe Tabelle 15). Hingegen konnte in den Aufteilungen nach T-Stadium, Stadiengruppierung und Lymphknoten-Metastasen, bei denen jeweils vier Gruppen im Log-Rank-Test gegenübergestellt wurden, keine Signifikanz nachgewiesen werden, da sich die Kurven im Überlebensdiagramm kreuzten.

<b>Kriterium für die Einteilung der Gruppen</b>	<b>Fallzahlen der Gruppen</b> (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)	<b>p-Wert</b> (Log-Rank-Test)
T-Stadium, binär	early: 100 (35) advanced: 163 (88)	0,0019
Stadiengruppierung, binär	early: 58 (16) advanced: 204 (106)	0,00037
Lymphknoten-Metastasen, binär	N0: 121 (50) N+: 142 (72)	0,010
Fernmetastasen	M0: 262 (117) M1: 10 (9)	0,000028

Tabelle 15: Im Log-Rank-Test signifikante Analysen zum Überleben bei Patienten mit vermessenem Tumor; Einteilung nach Kriterien des TNM-Systems

In den Analysen zum Überleben erfolgte die Betrachtung von CT- und MRT-Bilddaten getrennt. In der aus 157 Fällen bestehenden Teilpopulation mit CT-Datengrundlage stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen  $<$  und  $>$  Median heraus (p-Wert = 0,007) (siehe Diagramm 8 und Tabelle 16). Ferner waren die Überlebenszeiten nach Einteilung der CT-Teilpopulation in drei Gruppen signifikant verschieden: Für die Einteilung  $< 25\text{cm}^3 / 25\text{-}50\text{cm}^3 / > 50\text{cm}^3$  wurde ein p-Wert von 0,009 ermittelt, für die Einteilung  $< 25\text{cm}^3 / 25\text{-}75\text{cm}^3 / > 75\text{cm}^3$  ein p-Wert von 0,002. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass sich in beiden Diagrammen die Graphen zu Beginn leicht überschneiden (siehe Anhang Diagramme A1 und A2). Für die Teilpopulation mit MRT-Datengrundlage ( $n = 132$ ) wurde nur Signifikanz in der binären Einteilung  $< / >$  Median erreicht bei einem p-Wert von 0,014 (siehe Diagramm 9 und Tabelle 16). Die p-Werte bei der Einteilung in drei Volumengruppen waren zwar ebenfalls  $< 0,05$ , die Kurven der Kategorien  $< 25\text{cm}^3$  und  $25\text{-}50\text{cm}^3$  bzw.  $25\text{-}75\text{cm}^3$  kreuzten sich jedoch im Diagramm (siehe Diagramm 10).

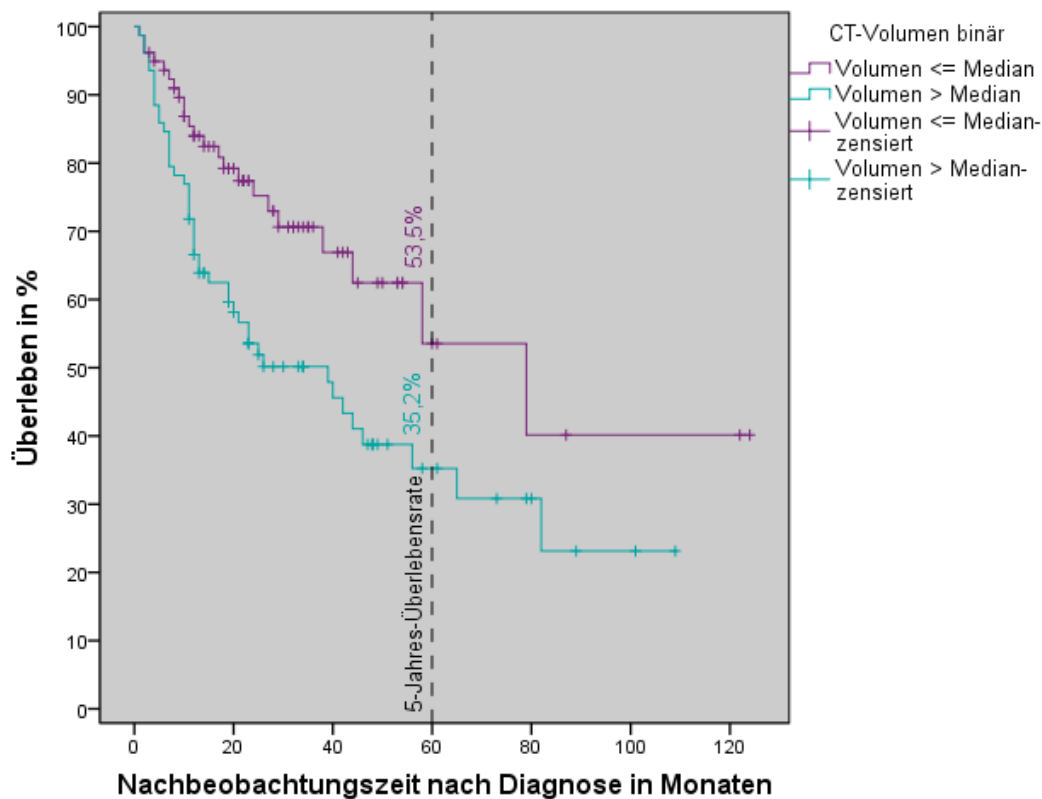


Diagramm 8: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf CT-Grundlage vermessenen Tumoren ( $n = 157$ ); Einteilung in  $<$  Median/  $>$  Median, Median =  $11,44\text{cm}^3$

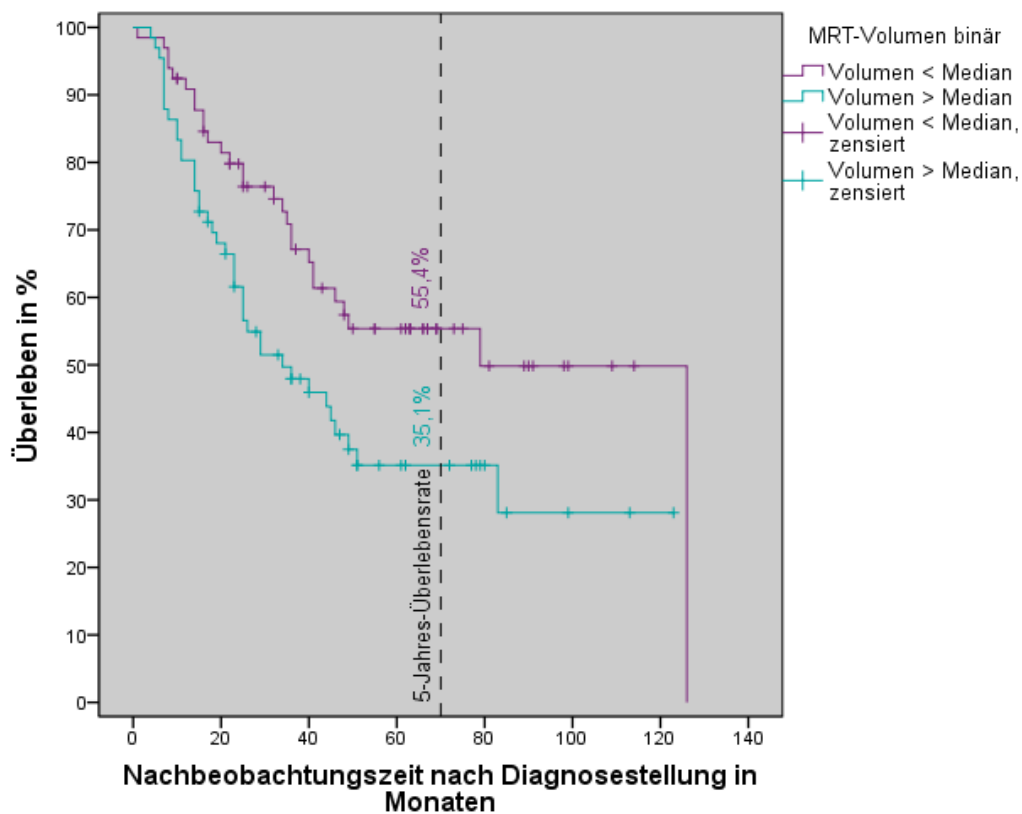


Diagramm 9: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren ( $n = 132$ ); Einteilung in  $<$  Median/  $>$  Median; Median =  $10,37\text{cm}^3$

In den Kategorien  $< 25\text{cm}^3$ /  $25\text{-}50\text{cm}^3$ /  $> 50\text{cm}^3$  und  $< 25\text{cm}^3$ /  $25\text{-}75\text{cm}^3$ /  $> 75\text{cm}^3$  fiel der Unterschied der Überlebensdaten zwischen der Gruppe  $> 50\text{cm}^3$  bzw.  $> 75\text{cm}^3$  zu den beiden anderen Gruppen mit kleinerem Tumervolumen sehr deutlich aus (siehe Diagramm 10 sowie Anhang Diagramm A3). Dafür sprachen auch die p-Werte, die trotz Überschneidungen der Graphen der beiden anderen Gruppen einen signifikanten Unterschied angaben (siehe Tabelle 16).

<b>Kriterium für die Einteilung der Gruppen</b>	<b>CT-Teilpopulation (n = 157)</b> <b>Fallzahlen der Gruppen</b> (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)	<b>MRT-Teilpopulation (n = 132)</b> <b>Fallzahlen der Gruppen</b> (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)
Volumen binär ( $</>$ Median)	$\leq$ Median = 79 (23) $>$ Median = 78 (45)  p-Wert (Log-Rank) = 0,007	$<$ Median = 66 (28) $>$ Median = 66 (40)  p-Wert (Log-Rank) = 0,014
3 Volumenkategorien ( $< 25\text{cm}^3$ / $25 - 50\text{cm}^3$ / $> 50\text{cm}^3$ )	$< 25\text{cm}^3$ = 109 (38) $25\text{-}50\text{cm}^3$ = 27 (15) $> 50\text{cm}^3$ = 21(15)  p-Wert (Log-Rank) = 0,009	$< 25\text{cm}^3$ = 98 (48) $25\text{-}50\text{cm}^3$ = 20 (8) $> 5 \text{cm}^3$ = 14 (12)  p-Wert (Log-Rank) = 0,00021*
3 Volumenkategorien ( $< 25\text{cm}^3$ / $25 - 75\text{cm}^3$ / $> 75\text{cm}^3$ )	$< 25\text{cm}^3$ = 109 (38) $25\text{-}75\text{cm}^3$ = 32 (18) $> 75\text{cm}^3$ = 16 (12)  p-Wert (Log-Rank) = 0,002	$< 25\text{cm}^3$ = 98 (48) $25\text{-}75\text{cm}^3$ = 27 (13) $> 75\text{cm}^3$ = 7 (7)  p-Wert (Log-Rank) = 0,0000032*

Tabelle 16: Im Log-Rank-Test signifikante Analysen zum Überleben der Population mit vermessenem Tumor; Einteilungen nach dem Tumervolumen (\* = nur bedingt aussagefähig, da z.T. Überschneidungen der Graphen im Diagramm)



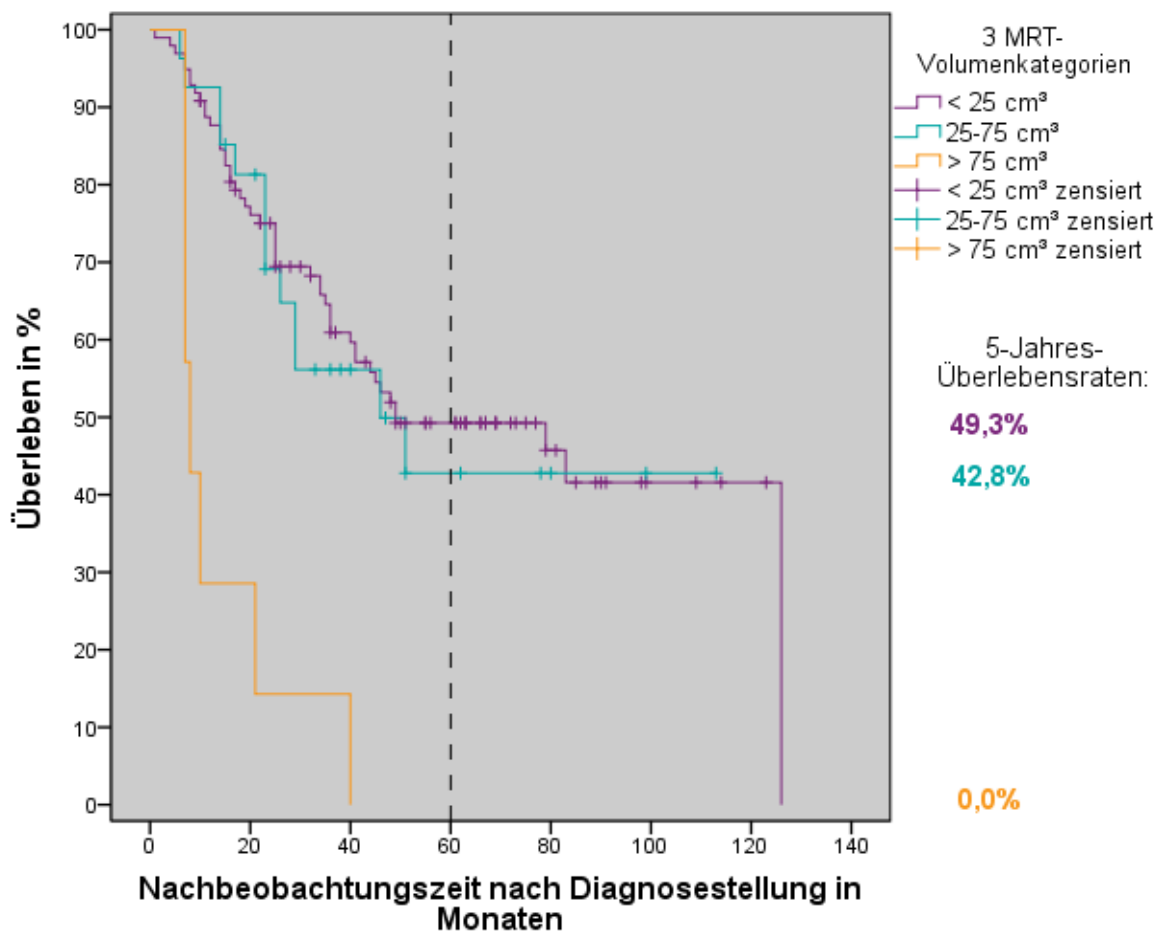


Diagramm 10: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren (n = 132); Einteilung in < 25cm<sup>3</sup>/ 25-75cm<sup>3</sup>/ > 75cm<sup>3</sup>

### Rezidivfreies Überleben

Ebenso wie die Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens war auch das rezidivfreie Überleben zwischen männlichen und weiblichen Patienten im Log-Rank-Test nicht signifikant verschieden (p = 0,418). Der Mittelwert betrug bei den Frauen 81,48 Monate (95-%-Konfidenzintervall: 64,97 – 97,99 Monate) und bei den Männern 79,24 Monate (95-%-Konfidenzintervall: 70,75 – 87,73 Monate).

In den das TNM-System betreffenden Überlebensanalysen (siehe Tabelle 17 sowie Anhang Diagramm A4 bis A6) konnte das Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums, d.h. Stadium III und IV, als Faktor für eine kürzere rezidivfreie Zeit nach Diagnose nachgewiesen werden (p-Wert 0,018). Weiterhin waren die T-Stadien III und IV mit einer kürzeren rezidivfreien Überlebenszeit assoziiert als die T-Stadien I und II (p-Wert 0,016). Der dritte signifikante Befund ergab sich für Fernmetastasen: Der Status M1 war mit einer wesentlich kürzeren rezidivfreien Zeit nach Diagnose verbunden (p-Wert 0,002).

In den Analysen zum Tumervolumen fiel auf, dass beide Einteilungen in drei Volumenkategorien sowohl für die CT- als auch für die MRT-Teilpopulation signifikante Ergebnisse im Log-Rank-Test

<b>Kriterium für die Einteilung der Gruppen</b>	<b>Fallzahlen der Gruppen</b> (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)	<b>p-Wert</b> (Log-Rank-Test)
T-Stadium, binär	early: 100 (24) advanced: 163 (59)	0,016
Stadiengruppierung, binär	early: 58 (12) advanced: 204 (71)	0,018
Fernmetastasen	M0: 262 (82) M1: 10 (5)	0,002

Tabelle 17: Im Log-Rank-Test signifikante Analysen zum rezidivfreien Überleben bei der Population mit vermessenem Tumor; Einteilung nach Kriterien des TNM-Systems

<b>Kriterium für die Einteilung der Gruppen</b>	<b>CT-Teilpopulation (n = 157)</b> <b>Fallzahlen der Gruppen</b> (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)	<b>MRT-Teilpopulation (n = 132)</b> <b>Fallzahlen der Gruppen</b> (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)
Volumen binär ( $</>$ Median)		$<$ Median ( $10,37\text{cm}^3$ ) = 66 (13) $>$ Median ( $10,37\text{cm}^3$ ) = 66 (29)  p-Wert (Log-Rank) = 0,001
3 Volumenkategorien ( $< 25\text{cm}^3/ 25\text{-}50\text{cm}^3/ > 50\text{cm}^3$ )	$< 25\text{cm}^3$ = 109 (32) $25\text{-}50\text{cm}^3$ = 27 (7) $> 50\text{cm}^3$ = 21 (11)  p-Wert (Log-Rank) = 0,029*	$< 25\text{cm}^3$ = 98 (26) $25\text{-}50\text{cm}^3$ = 20 (7) $> 50\text{cm}^3$ = 14 (9)  p-Wert (Log-Rank) = 0,000018*
3 Volumenkategorien ( $< 25\text{cm}^3/ 25\text{-}75\text{cm}^3/ > 75\text{cm}^3$ )	$< 25\text{cm}^3$ = 109 (32) $25\text{-}75\text{cm}^3$ = 32 (9) $> 75\text{cm}^3$ = 16 (9)  p-Wert (Log-Rank) = 0,008*	$< 25\text{cm}^3$ = 98 (26) $25\text{-}75\text{cm}^3$ = 27 (11) $> 75\text{cm}^3$ = 7 (5)  p-Wert (Log-Rank) = 0,00000072

Tabelle 18: Im Log-Rank-Test signifikante Analysen zum rezidivfreien Überleben der Population mit vermessenem Tumor; Einteilung nach dem Tumolvolumen (\* = nur bedingt aussagefähig, da z.T. Überschneidungen der Graphen im Diagramm)

lieferten (siehe Tabelle 18). Die p-Werte der MRT-Population waren dabei jeweils um mehrere Zehnerpotenzen kleiner. Zudem kam es zwischen den Kurven der Gruppen  $< 25\text{cm}^3$  und  $25\text{-}50\text{cm}^3$  hier nur zu leichten Überschneidungen zu Beobachtungsbeginn; hingegen waren die

Überschneidungen in der CT-Population weitaus stärker ausgeprägt und auch in der Einteilung  $< 25\text{cm}^3$ /  $25\text{-}75\text{cm}^3$ /  $> 75\text{cm}^3$  vorhanden (siehe Anhang Diagramme A7 bis A9). Eine sehr gute räumliche Trennung der Graphen ergab sich für die Einteilung  $< 25\text{cm}^3$ /  $25\text{-}75\text{cm}^3$ /  $> 75\text{cm}^3$  der auf MRT vermessenen Tumoren (siehe Diagramm 11). In der MRT-Population zeigte sich ferner ein signifikanter Unterschied des rezidivfreien Überlebens zwischen den Gruppen  $< \text{Median}$  und  $> \text{Median}$ , der bei  $10,37\text{cm}^3$  lag (siehe Diagramm 12).

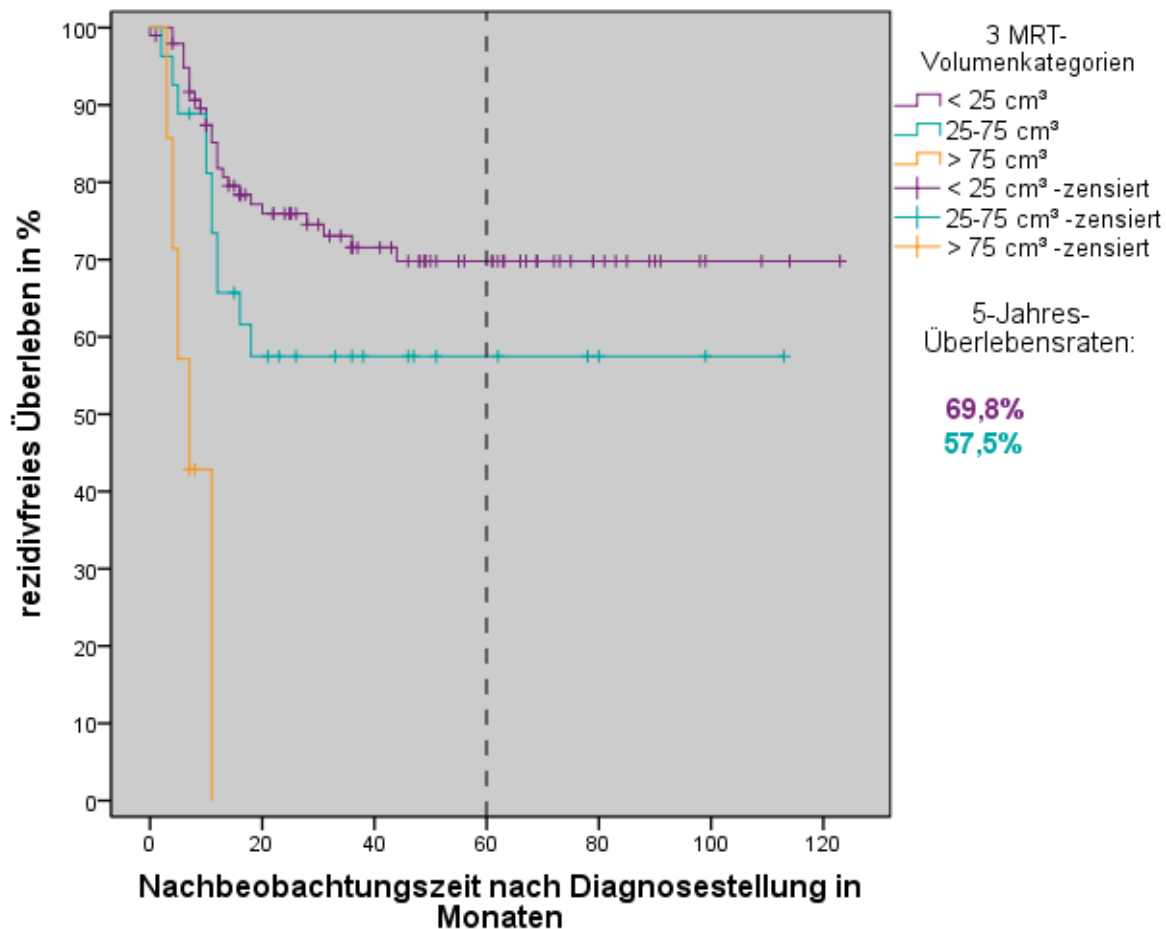


Diagramm 11: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren ( $n = 132$ ); Einteilung in  $< 25\text{cm}^3$ /  $25\text{-}75\text{cm}^3$ /  $> 75\text{cm}^3$

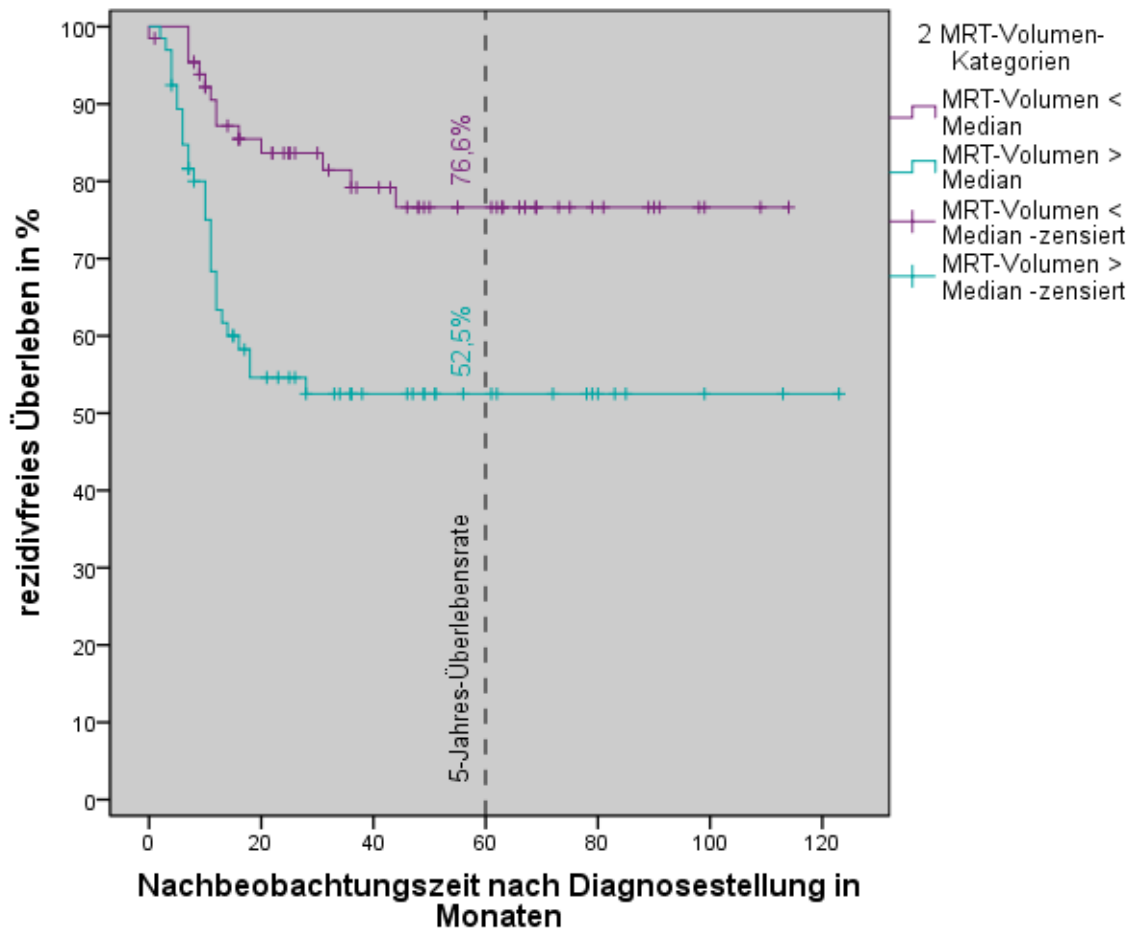


Diagramm 12: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben der auf MRT-Basis vermessenen Tumoren (n = 132); Einteilung in < Median/ > Median, Median = 10,37cm³

### Zusammenfassung

Der Vergleich von Patienten, bei denen der Tumor vermessen wurde, mit denen, deren Bilddaten nicht vermessenbar waren, zeigte keinen signifikanten Unterschied in Überleben und rezidivfreier Zeit nach Diagnosestellung. Diese Aussage traf auch auf die Gegenüberstellung von männlichen und weiblichen Teilnehmern mit vermessenem Primum zu.

Zu den Kaplan-Meier-Analysen des TNM-Systems ist zusammenfassend festzustellen, dass sich ein fortgeschrittenes T-Stadium (T3 und T4), eine fortgeschrittene Stadiengruppierung (Stadium III und IV) und das Vorhandensein von Fernmetastasen negativ auf Überleben sowie rezidivfreies Überleben auswirkten.

Die Analysen zum Tumolvolumen zeigten, dass ein Volumen von größer 10-11 cm³ die Überlebenszeit negativ beeinflusste. Bezüglich der rezidivfreien Zeit war das nur für MRT-Bilddaten als Vermessungsgrundlage zutreffend. Die rezidivfreie Überlebenszeit nahm ab einem Tumolvolumen von 50cm³ deutlich ab. Noch größer wurde der Unterschied bei einem Volumen von > 75cm³.

#### **4.5.1.3. Tumorlokalisation Mundhöhle (n = 146)**

##### *Überleben*

In das TNM-System betreffenden Analysen ergab die dichotome Einteilung der Stadiengruppierung in „early“ und „advanced“ einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit (p-Wert 0,019). Von 139 Fällen konnten 39 dem Stadium „early“ zugeordnet werden, wobei 13 Ereignisse auftraten. In die Gruppe „advanced“ fielen 100 Fälle bei 56 Ereignissen.

In den Analysen zum Tumorzvolumen zeichnete sich bei der Einteilung in zwei MRT-Volumenkategorien eine kürzere Überlebensdauer für Personen mit einem Tumorzvolumen > Median, d.h. > 5,22cm<sup>3</sup>, ab (p-Wert 0,001). Es gingen 63 Fälle in die Berechnungen ein; davon waren 31 Fälle und 13 Ereignisse der Gruppe „< Median“ zuzuordnen und 32 Fälle sowie 26 Ereignisse der Gruppe „> Median“.

Die Überlebensfunktionen der beiden genannten Kaplan-Meier-Analysen sind im Anhang unter Diagramm A10 und A11 dargestellt. Alle weiteren Analysen zum Überleben von Tumoren der Mundhöhle lieferten keine signifikanten Ergebnisse.

##### *Rezidivfreies Überleben*

Die rezidivfreie Zeit nach Diagnose eines malignen Tumors der Mundhöhle wurde vom Parameter Fernmetastasen dahingehend beeinflusst, dass ihr Vorhandensein dieses Intervall signifikant verkürzte (p-Wert 0,015). Einschränkung ist zu erwähnen, dass bei der Auswertung der 144 Fälle nur zwei den Status „M1“ besaßen, wovon eine Person ein Rezidiv erlitt. In der aus 142 Fällen bestehenden Gruppe „M0“ traten 43 Rezidive auf (siehe Anhang Diagramm A12).

In den das Tumorzvolumen betreffenden Analysen zum rezidivfreien Überleben gab es keine signifikanten Ergebnisse.

#### **4.5.1.4. Tumorlokalisation Oropharynx (n = 76)**

##### *Überleben*

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zum Überleben im anatomischen Bezirk Oropharynx glichen in einigen Punkten denen der Gesamtpopulation vermessener Tumoren: In den dichotomen Kategorien T-Stadium, Stadiengruppierung und Lymphknoten-Metastasen wurde Signifikanz erreicht (siehe Tabelle 19 und Anhang Diagramme A13 bis A15). Im Gegensatz zur Gesamtpopulation wurde für die Tumoren des Oropharynx das Vorhandensein von Fernmetastasen nicht als ein das Überleben beeinflussender Faktor identifiziert (p-Wert 0,164).

<b>Kriterium für die Einteilung der Gruppen</b>	<b>Fallzahlen der Gruppen</b> (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)	<b>p-Wert</b> (Log-Rank-Test)
T-Stadium, binär	early: 27 (4) advanced: 48 (23)	0,005
Stadiengruppierung, binär	early: 11 (1) advanced: 64 (26)	0,022
Lymphknoten-Metastasen, binär	N0: 18 (4) N+: 57 (23)	0,044

Tabelle 19: Im Log-Rank-Test signifikante Analysen zum Überleben bei Patienten mit vermessenem Tumor des Oropharynx; Einteilung nach Kriterien des TNM-Systems

In den Überlebensanalysen zu den Volumen-Kategorien (siehe Tabelle 20) ist in der Einteilung  $< 25\text{cm}^3$ /  $25\text{-}75\text{cm}^3$ /  $> 75\text{cm}^3$  sowohl für die CT- als auch für die MRT-Teilpopulation ein signifikantes Ergebnis erzielt worden. Einschränkend muss angemerkt werden, dass sich in der Gruppe „ $> 75\text{cm}^3$ “ nur 4 (CT) bzw. 2 (MRT) Fälle befanden und dass es zu Beobachtungsbeginn zu leichten Überschneidungen der Graphen im Diagramm kam (siehe Anhang Diagramme A16 und A17).

In der MRT-Population lieferte darüber hinaus die Einteilung in  $< 25\text{cm}^3$ /  $25\text{-}50\text{cm}^3$ /  $> 50\text{cm}^3$  einen p-Wert von  $< 0,05$  (siehe Anhang Diagramm A18). In der binären Aufteilung der CT-Population erwies sich der Median ( $18,70\text{cm}^3$ ) als Volumen-Grenzwert, dessen Überschreitung das Überleben negativ beeinflusste (siehe Diagramm 13).

<b>Kriterium für die Einteilung der Gruppen</b>	<b>CT-Teilpopulation (n = 37)</b> <b>Fallzahlen der Gruppen (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)</b>	<b>MRT-Teilpopulation (n = 41)</b> <b>Fallzahlen der Gruppen (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)</b>
Volumen binär ( $\leq$ / $>$ Median)	$< \text{Median (18,70cm}^3) = 19 (3)$ $> \text{Median (18,70cm}^3) = 18 (10)$  p-Wert (Log-Rank) = 0,011	
3 Volumenkategorien ( $< 25\text{cm}^3$ / $25 - 50\text{cm}^3$ / $> 50\text{cm}^3$ )		$< 25\text{cm}^3 = 26 (5)$ $25-50\text{cm}^3 = 11 (5)$ $> 50\text{cm}^3 = 4 (4)$  p-Wert (Log-Rank) = 0,0000047*
3 Volumenkategorien ( $< 25\text{cm}^3$ / $25 - 75\text{cm}^3$ / $> 75\text{cm}^3$ )	$< 25\text{cm}^3 = 23 (5)$ $25-75\text{cm}^3 = 10 (5)$ $> 75\text{cm}^3 = 4 (3)$  p-Wert (Log-Rank) = 0,047*	$< 25\text{cm}^3 = 26 (5)$ $25-75\text{cm}^3 = 13 (7)$ $> 75\text{cm}^3 = 2 (2)$  p-Wert (Log-Rank) = 0,000091*

Tabelle 20: Im Log-Rank-Test signifikante Analysen zum Überleben bei Probanden mit vermessenem Tumor im Oropharynx; Einteilung nach dem Tumolvolumen (\* = nur bedingt aussagefähig, da z.T. Überschneidungen der Graphen im Diagramm)

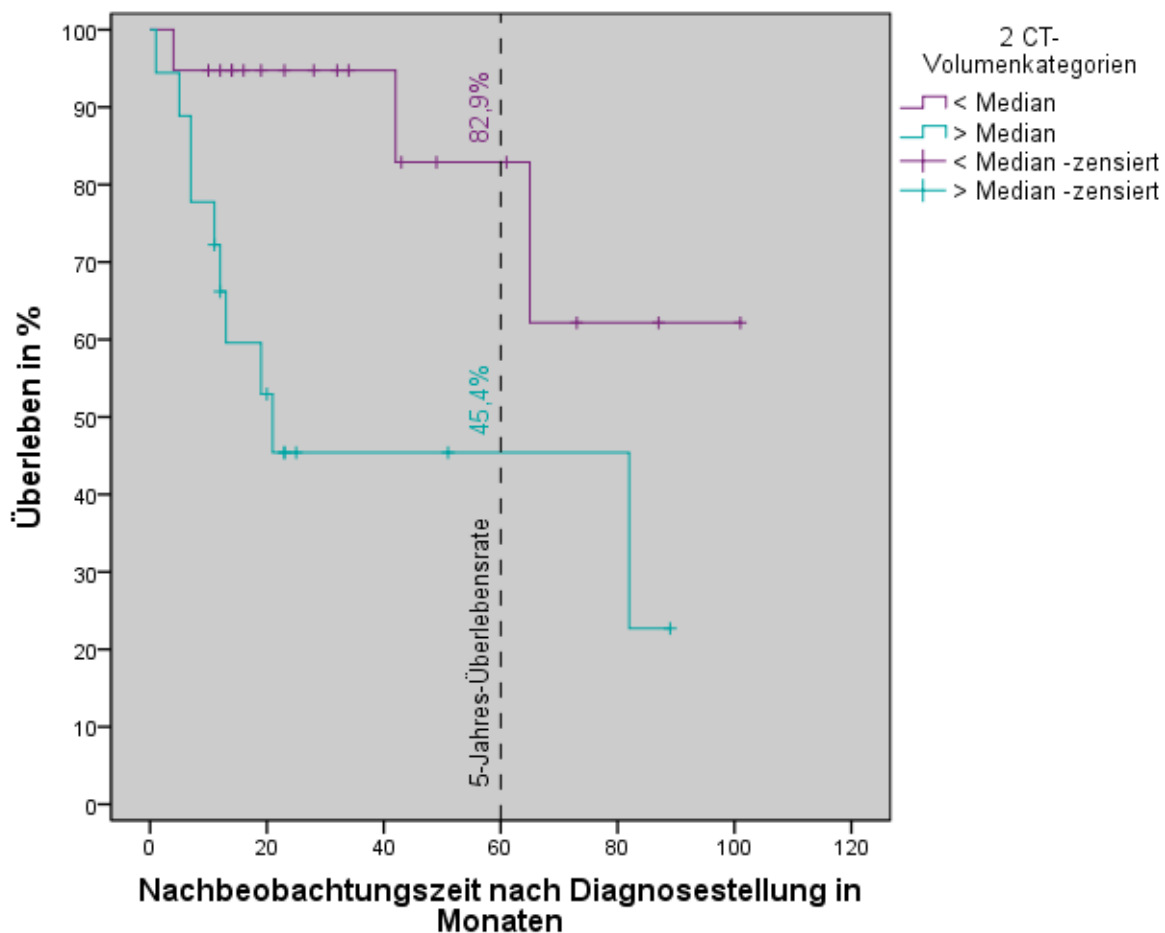


Diagramm 13: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf CT-Grundlage vermessenen Tumoren (n = 37); Einteilung in < Median/ > Median, Median = 18,7cm<sup>3</sup>

### Rezidivfreies Überleben

Die Analysen zum TNM-System zeigten, dass bei Vorliegen eines fortgeschrittenen T-Stadiums (T3 oder T4) die rezidivfreie Zeit nach Diagnosestellung kürzer war als bei den T-Stadien 1 oder 2 (p-Wert 0,034). Während der ersten zehn Monate waren die Kurvenverläufe im Überlebensdiagramm fast identisch, divergierten danach aber deutlich (siehe Anhang Diagramm A19). Die Gruppe „early“ (T1 und T2), schloss 27 Fälle ein bei 4 beobachteten Rezidiven; die Gruppe „advanced“ (T3 und T4) bestand aus 48 Fällen bei 18 eingetretenen Ereignissen.

Analog zu den Ergebnissen aller Probanden mit vermessenem Primum konnte in den Kaplan-Meier-Analysen der MRT-Population bei den Einteilungen </ > Median (13,74cm<sup>3</sup>), < 25cm<sup>3</sup>/ 25-50cm<sup>3</sup>/ > 50cm<sup>3</sup> und < 25cm<sup>3</sup>/ 25-75cm<sup>3</sup>/ > 75cm<sup>3</sup> eine mit Zunahme des Tumervolumens abnehmende rezidivfreie Überlebenszeit nachgewiesen werden (siehe Tabelle 21 und Anhang Diagramme A20 bis A22). In der CT-Population hingegen erwies sich nur die Kategorisierung in < 25cm<sup>3</sup>/ 25-75cm<sup>3</sup>/ > 75cm<sup>3</sup> als signifikant im Log-Rank-Test (siehe Tabelle 21). Überraschenderweise war in der Fallgruppe 25-75cm<sup>3</sup> die Überlebensrate während der gesamten Beobachtungsdauer größer als in der Kategorie < 25cm<sup>3</sup> (siehe Anhang Diagramm A23).



<b>Kriterium für die Einteilung der Gruppen</b>	<b>CT-Teilpopulation (n = 37) Fallzahlen der Gruppen (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)</b>	<b>MRT-Teilpopulation (n = 41) Fallzahlen der Gruppen (in Klammern die Anzahl der Ereignisse)</b>
Volumen binär ( $\leq$ / $>$ Median)		$<$ Median ( $13,74\text{cm}^3$ ) = 20 (2) $>$ Median ( $13,74\text{cm}^3$ ) = 21 (8)  p-Wert (Log-Rank) = 0,046
3 Volumenkategorien ( $< 25\text{cm}^3$ / $25 - 50\text{cm}^3$ / $> 50\text{cm}^3$ )		$< 25\text{cm}^3$ = 26 (3) $25-50\text{cm}^3$ = 11 (4) $> 50\text{cm}^3$ = 4 (3)  p-Wert (Log-Rank) = 0,00000026
3 Volumenkategorien ( $< 25\text{cm}^3$ / $25 - 75\text{cm}^3$ / $> 75\text{cm}^3$ )	$< 25\text{cm}^3$ = 23 (7) $25-75\text{cm}^3$ = 10 (1) $> 75\text{cm}^3$ = 4 (4)  p-Wert (Log-Rank) = 0,000098	$< 25\text{cm}^3$ = 26 (3) $25-75\text{cm}^3$ = 13 (6) $> 75\text{cm}^3$ = 2 (1)  p-Wert (Log-Rank) = 0,003

Tabelle 21: Im Log-Rank-Test signifikante Analysen zum rezidivfreien Überleben bei Patienten mit vermessenem Tumor des Oropharynx; Einteilung nach dem Tumolvolumen

### *Zusammenfassung*

Bei Tumoren des Oropharynx war die Überlebenszeit nach Diagnosestellung bei Vorliegen eines fortgeschrittenen T-Stadiums, einer fortgeschrittenen Stadiengruppierung sowie beim Vorhandensein von Lymphknoten-Metastasen kürzer als bei frühen Stadien bzw. dem Fehlen von regionären Metastasen. In Analysen zur rezidivfreien Überlebenszeit wurde als beeinflussender TNM-Parameter nur die binäre Einteilung des T-Stadiums nachgewiesen.

Die Analysen zum Tumolvolumen zeigten in der MRT-Population einen reziproken Zusammenhang zwischen Tumolvolumen und Überleben sowie rezidivfreier Überlebenszeit in den Einteilungen  $< 25\text{cm}^3$ /  $25-50\text{cm}^3$ /  $> 50\text{cm}^3$  und  $< 25\text{cm}^3$ /  $25-75\text{cm}^3$ /  $> 75\text{cm}^3$ . Weiterhin war die rezidivfreie Überlebenszeit ab einem Tumolvolumen von  $13,74\text{cm}^3$  verkürzt.

In der CT-Population war der reziproke Zusammenhang zwischen Überleben und Tumolvolumen für die binäre Volumeneinteilung  $< / > 18,70\text{cm}^3$  sowie die Aufteilung  $< 25\text{cm}^3$ /  $25-75\text{cm}^3$ /  $> 75\text{cm}^3$  nachweisbar.

#### 4.5.2. Korrelationsanalysen

Für die auf MRT-Grundlage vermessenen Kopf-Hals-Tumoren wurde ein schwacher, linearer Zusammenhang zwischen Tumolvolumen und Überleben nach Diagnose berechnet bei einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von -0,254 (siehe Tabelle 22). Der Zusammenhang zwischen rezidivfreier Überlebenszeit und MRT-Volumen konnte bei einem Korrelationskoeffizienten von -0,337 als mittelstark eingestuft werden. Im anatomischen Bezirk der Mundhöhle wurde ebenfalls eine Abhängigkeit zwischen rezidivfreiem Überleben und dem MRT-Volumen nachgewiesen. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman sprach mit einem Wert von -0,608 für einen mittelstarken monotonen Zusammenhang zwischen beiden Variablen (siehe Tabelle 22). Aus den übrigen neun durchgeführten Analysen konnten aufgrund nicht signifikanter p-Werte keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

<b>Variablen</b>	<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>p-Wert (zweiseitig)</b>	<b>Korrelationskoeffizient</b> a) nach Pearson b) nach Spearman
1) MRT-Volumen 2) Überleben	68	0,036	a) -0,254
1) MRT-Volumen 2) rezidivfreies Überleben	42	0,029	a) -0,337
1) MRT-Volumen (Lokalisation Mundhöhle) 2) rezidivfreies Überleben	18	0,007	b) -0,608

Tabelle 22: Merkmale signifikanter Korrelationsanalysen

#### 4.6. Vergleich zwischen CT- und MRT-Bilddaten

Bei den 14 für den Vergleich zur Verfügung stehenden Patienten wurde das Tumolvolumen auf den MRT-Bilddaten im Durchschnitt um  $4,78\text{cm}^3$  (8,9% bezogen auf den Mittelwert des CT-Volumens) größer vermessen als auf dem entsprechenden CT. Der Mittelwert der CT-Volumina lag bei  $53,99 \pm 44,08\text{cm}^3$ , der Mittelwert der MRT-Volumina bei  $58,77 \pm 46,84\text{cm}^3$ . Im exakten Wilcoxon-Test war diese Differenz nicht signifikant (2-seitiger p-Wert 0,078).

Da in zehn Fällen das Volumen auf MRT-Grundlage größer vermessen wurde und in vier Fällen auf dem CT, war der Betrag der Volumendifferenz im Durchschnitt größer als der oben genannte Mittelwert von  $4,78\text{cm}^3$  und lag bei  $8,79 \pm 9,40\text{cm}^3$ . Jeweils bezogen auf den Mittelwert

beider Volumetrieergebnisse betrug die relative Differenz durchschnittlich 17,6%. Als minimale und maximale Volumendifferenz wurden 0,08cm<sup>3</sup> und 35,86cm<sup>3</sup> ermittelt.

Einschränkend zu den oben genannten Ergebnissen des Volumenvergleichs ist hinzuzufügen, dass CT- und MRT-Untersuchung bei keinem Patienten am gleichen Tag durchgeführt wurden. Der Mittelwert der Zeitspanne zwischen der Aufnahme von CT und MRT lag bei  $17,5 \pm 35,3$  Tagen. Bei 10/14 Fällen, in denen das MRT-Volumen größer war, wurde die MRT-Untersuchung in 70% (7/10 Patienten) später durchgeführt. Die vier Untersuchungen mit größerem Tumervolumen im CT waren in drei Fällen eher datiert als das MRT.

## 5. Diskussion

### 5.1. Beurteilung des Studienkollektivs

Im Vergleich der Patientencharakteristika vermessener und nicht vermessbarer Tumoren war auffällig, dass der Anteil der UICC-Stadien I und IV signifikant verschieden ausfiel. Unter den volumetrisch erfassten Tumoren lagen das Stadium I seltener und Stadium IV häufiger vor. Ursächlich könnte die oft schlechte Abgrenzbarkeit kleiner Tumoren aufgrund fehlender Kontrastmittel-Anreicherung im CT hierfür verantwortlich sein (Lenz und Hermans 1996). Die Tiefeninfiltration großer Malignome ist computertomografisch hingegen meist gut beurteilbar (Leslie et al. 1999). Dass fortgeschrittenere UICC-Stadien mit größeren Volumina assoziiert sind, wurde für beide Schnittbildverfahren nachgewiesen (siehe 4.4. Kreuztabellen). Große MRT-Tumorvolumina standen ferner mit mehreren Therapiemodalitäten in Verbindung, kleine Volumina mit nur einer Therapieform. Das Tumorumfassen könnte folglich als konfundierende Variable zwischen UICC-Stadium und Anzahl der Therapieformen auch erklären, warum Patienten, deren Tumor volumetrisch erfasst wurde, signifikant häufiger einer multimodalen Therapie zugeführt worden sind.

Vom häufigeren Auftreten des Stadiums IV in der Volumetrie-Teilpopulation würde man ein schlechteres Outcome dieser Gruppe erwarten. Im Vergleich mit Patienten nicht vermessener Tumoren waren Überleben und rezidivfreies Überleben jedoch nicht signifikant verschieden, was die Bedeutung relativer Häufigkeitsunterschiede der UICC-Stadien für die Ergebnisse dieser Studie relativiert.

Weitere signifikante Unterschiede zwischen beiden Teilpopulationen betrafen histologische Klassifikation und Grading. Die Bedeutung des Grading nach G1 bis G4 ist prinzipiell umstritten. Da der histologische Malignitätsgrad zudem in 12,0% (nicht vermessene Fälle) bzw. 12,7% (vermessene Fälle) nicht eruierbar war, bleibt der berechnete signifikante Häufigkeitsunterschied für G1 ohnehin fraglich.

Das letzte Kriterium, in dem sich beide Gruppen unterschieden, war die relative Häufigkeit der Lokalisation Nasopharynx. Angesichts eines Anteils von 0,7% an allen vermessenen Tumoren wird diesem Unterschied keine Bedeutung eingeräumt.

Insgesamt ist festzustellen, dass der Ausschluss von Fällen mit nicht vermessbaren Bilddaten das Outcome des Studienkollektivs nicht wesentlich beeinflusst hat. Daher können die durchgeführten Überlebensanalysen als repräsentativ für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich angesehen werden. Der häufigere Ausschluss früher Tumorstadien kann durch die häufig schlechtere computertomografische Darstellung kleiner Tumoren erklärt werden.

## 5.2. Tumorzvolumen als Prognosefaktor für Kopf-Hals-Tumoren

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Auswirkung des Tumorzvolumens auf das Gesamtüberleben für CT- und MRT-Bilddaten gleichermaßen nachgewiesen. Eine andere Arbeitsgruppe, die ihre volumetrischen Berechnungen ebenfalls auf Grundlage der Ellipsoid-Formel stellte, fand heraus, dass das Tumorzvolumen als binäre Variable  $\leq / > 21,21\text{cm}^3$  das 5-Jahres-Überleben von Kopf-Hals-Tumoren wesentlich beeinflusst (Geismar et al. 2004). Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Cut-off-Werte der dichotomen Volumenaufteilung liegen mit  $11,44\text{cm}^3$  (CT) bzw.  $10,37\text{cm}^3$  (MRT) deutlich niedriger. Bei der Einteilung des CT- und MRT-Kollektivs in drei Volumengruppen lieferten aber auch jeweils die Trennwerte  $25\text{cm}^3$ ,  $50\text{cm}^3$  und  $75\text{cm}^3$  signifikante p-Werte, sodass die Ergebnisse beider Studien durchaus vergleichbar sind. Als Ursache für die stark abweichenden Trennwerte der dichotomen Volumenkategorisierung, die sich jeweils an dem Median des Kollektivs orientierten, sind die Einschlusskriterien für Patienten bei Geismar et al. zu nennen: Es wurden lediglich Kopf-Hals-Tumoren ohne Fernmetastasen, die mit hyperfraktionierter Radio- und eventuell zusätzlicher Chemotherapie behandelt wurden, berücksichtigt. Eine signifikante Beeinflussung des rezidivfreien Überlebens durch das Primärtumor-Volumen wurde jeweils anhand der gleichen Cut-off-Werte in beiden Arbeiten nachgewiesen.

Die zweite Volumetrie-Studie, deren Berechnungen auf Messung der drei Tumordurchmesser basierten, analysierte Überleben und lokoregionale Kontrolle (Freiheit von Lokal- und regionären Lymphknoten-Rezidiven) computertomografisch erfasster Kopf-Hals-Tumoren (Grabenbauer et al. 1998). Unter radio- oder radiochemotherapeutischer Behandlung wirkte sich ein Volumen von  $> 110\text{ml}$  auf die untersuchten Endpunkte negativ aus. Um die Größe des hier berechneten kubischen Volumens mit Ergebnissen der Ellipsoid-Formel zu vergleichen, sind die Werte mit  $1/6\pi$  zu multiplizieren, was etwa einer Division durch zwei entspricht. Nach Ellipsoid-Formel berechnet läge der prognostische Trennwert entsprechend bei circa  $55\text{ml}$ , der dem in dieser Arbeit ermittelten prognostischen Wert von  $50\text{ml}$  für Überleben und rezidivfreies Überleben sehr nahe liegt.

Als prognostischen Schwellenwert für das chemotherapeutische Ansprechen von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ermittelten auch Wang et al. ein Volumen von  $50\text{ml}$  (Wang et al. 1995). Diese wie auch die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beruhen allerdings auf manueller Segmentierung der Malignome.

Knegjens et al. belegten an einem großen Kollektiv von 361 Patienten, dass das prätherapeutische Tumorzvolumen fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren in der Einteilung  $\leq 20\text{ml}$  /  $21-40\text{ml}$  /  $41-60\text{ml}$  /  $> 60\text{ml}$  einen unabhängigen Prognosefaktor für lokale Kontrolle (Abwesenheit

von Lokalrezidiven), Überleben und krankheitsfreies Überleben darstellt (Knegjens et al. 2011). Ferner wiesen Tumoren von Patienten, die unter Radiochemotherapie eine komplette Remission erreichten, durchschnittlich ein kleineres Volumen vor Therapiebeginn auf. Für die Unterscheidung von kompletter und partieller Remission bestimmten Baghi et al. als prognostische Schwelle ein prätherapeutisches Volumen von  $29,71\text{cm}^3$  (Baghi et al. 2007). Das Überschreiten eines wesentlich niedrigeren Cut-off-Wertes von  $11,2\text{cm}^3$  war in einer anderen Analyse mit lokalem Therapieversagen, d.h. einem histologisch gesicherten Residualtumor oder radiologischen Progress nach Therapie, assoziiert (Bhatia et al. 2010).

Zwei weitere, kleine Studien an 64 (Doweck et al. 2002) bzw. 46 Patienten (Hoebers et al. 2008) stellten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Überleben und Primärtumor-Volumen her. Sie untersuchten außerdem Auswirkungen auf die lokale Kontrolle, die bei Tumoren von  $> 19,6\text{cm}^3$  (Doweck et al. 2002) bzw.  $> 23\text{cm}^3$  (Hoebers et al. 2008) signifikant seltener erreicht wurde.

Da sich die radiologische Differenzierung zwischen Primärtumor und Lymphknoten-Metastasen zum Teil schwierig darstellt, entschieden sich andere Autoren, beide zum „totalen Tumolvolumen“ zu addieren (Kurek et al. 2003, Plataniotis et al. 2004, Rudat et al. 1999). Auch diese Größe hatte unabhängige prognostische Bedeutung für Überleben und lokale Kontrolle der Patienten, wobei die angegebenen Schwellenwerte mit  $22,8\text{cm}^3$  (Plataniotis et al. 2004),  $35\text{cm}^3$  (Johnson et al. 1995) und  $112,3\text{cm}^3$  (Rudat et al. 1999) sehr unterschiedlich ausfielen.

Dem Auftreten von Metastasen im Zusammenhang mit großen Tumolvolumina widmeten sich mehrere Arbeiten der Forschungsgruppe um Studer: Durch Bildung von drei Volumengruppen mit den Cut-off-Werten  $15\text{cm}^3$  und  $70\text{cm}^3$  wies er die Bedeutung des Primärtumor-Volumens für rezidivfreies Überleben, lokoregionale Kontrolle und Fernkontrolle (Freiheit von Fern-Rezidiven) nach (Studer et al. 2007). Für die Vorhersage der Lymphknoten-Kontrolle war das totale Tumolvolumen besser geeignet. Dass das Primärtumor-Volumen den signifikantesten Parameter für die Vorhersage von Fernmetastasen darstellt, wurde ein Jahr später in einer größeren Studie mit 303 eingeschlossenen Patienten untermauert (Studer et al. 2008). Die in den zwei vorangegangenen Studien als prognostisch sehr schlecht gestellten Patienten mit einem Tumolvolumen von  $> 70\text{cm}^3$  wurden daraufhin erneut separat betrachtet. Ein Primärtumolvolumen von  $> 130\text{cm}^3$  verschlechterte das Outcome innerhalb dieser Subgruppe noch einmal (Studer et al. 2011). Die vorliegende Arbeit verwendete einen der Auswertung von Studer sehr ähnlichen Grenzwert von  $75\text{cm}^3$ . In der Aufteilung  $< 25\text{cm}^3$ /  $25-75\text{cm}^3$ /  $> 75\text{cm}^3$  stellte sich die Prognose von Patienten in der Gruppe „ $> 75\text{cm}^3$ “ analog zu den Publikationen von Studer im Vergleich sehr schlecht dar. Diese Aussage traf auf beide untersuchten Endpunkte für das gesamte Kollektiv wie auch für die Lokalisation Oropharynx zu.

Konträr zu den Schlussfolgerungen der erwähnten Studien bezeichnete Mendenhall das

Primärtumor-Volumen zwar als nützlich, um die lokale Kontrolle vorherzusagen (Mendenhall et al. 2003). Sie unterschied sich in dem aus 404 Patienten bestehenden Kollektiv signifikant zwischen einem Volumen von  $<$  und  $\geq 6\text{cm}^3$ . In der multivariaten Analyse war aber nur das T-Stadium signifikant für diesen Endpunkt und erwies sich folglich als der wichtigere Prognosefaktor. Einer Integration des Tumolvolumens in das UICC-Staging stünden nach Ansicht des Autors die große Interobserver-Variabilität, die nicht universal verfügbare CT- oder MRT-Untersuchung vor Therapie und die Abhängigkeit der Bedeutung des Tumolvolumens von der Therapiemodalität im Wege.

Dass das Primärtumor-Volumen unabhängig von der Therapie Überleben und rezidivfreies Überleben von Kopf-Hals-Tumoren beeinflusst, konnte die vorliegende Arbeit nachweisen. Die Ergebnisse der nach Volumen eingeteilten Gruppen waren dabei durchschnittlich nicht weniger signifikant als die verschiedener Stadien nach UICC. Außerdem ermöglichte die Volumen-Klassifikation die Bildung von bis zu drei Gruppen mit abgestufter Prognose, wohingegen für T-, N- und UICC-Stadium nur die binären Einteilungen signifikante Ergebnisse lieferten. Von einer Überlegenheit der prognostischen Aussagefähigkeit des TNM-Systems gegenüber der Volumetrie ist daher nicht auszugehen. Einschränkend ist anzumerken, dass eine multivariate Analyse in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt wurde.

Die nicht immer erhobenen radiologischen Daten vor Therapiebeginn limitieren hingegen die Etablierung der Volumetrie beträchtlich. Im Jenaer Patientengut der vorliegenden Studie konnte nur in 36,4% (392/1076 Fälle) eine prätherapeutische CT- oder MRT-Untersuchung gefunden werden. Da die Datenbankabfrage aber alle Patienten filterte, deren Diagnose im Universitätsklinikum Jena gestellt wurde, fielen auch jene darunter, die nach Diagnosestellung an anderen Kliniken therapiert wurden oder keine Therapie wünschten. Außerdem waren digitalisierte Bilddaten erst von CT-Untersuchungen ab 1999 bzw. von MRT-Untersuchungen ab 09/2001 verfügbar; auf das Scannen von zwischen 1978 und 1999 datierten Hardcopy-Aufnahmen wurde verzichtet. In der verwendeten Literatur variieren die Angaben über den Ausschluss von Patienten aufgrund fehlender Bilddaten zwischen 0% (Chen et al. 2011) und 45,8% (Chong et al. 2006). In der überwiegenden Mehrzahl wird in den Publikationen jedoch nicht genau aufgeschlüsselt, wie viele Patienten aus welchen Gründen ausgeschlossen wurden, weshalb sich abschließend nicht beurteilen lässt, wie viele Patienten keine prätherapeutische Bildgebung erhalten. Unabhängig davon wäre es aber möglich, das Tumolvolumen als Risikofaktor neben dem Staging in die Therapieplanung einzubeziehen.

Auf die von Mendenhall ferner kritisierte hohe Interobserver-Variabilität wird das folgende Kapitel eingehen.

### 5.3. Grenzen volumetrischer Messungen

#### *Reliabilität*

Kritiker der Tumorvolumetrie behaupten, sie sei nicht reproduzierbar und zu subjektiv, um sich als akkurater prognostischer Faktor in zukünftigen Versionen des UICC-Stagings zu etablieren (Hoorweg et al. 2006). Kritik besteht sowohl an den Abweichungen zwischen Messungen verschiedener Personen (Interobserver-Variabilität) als auch zwischen mehreren Messungen einer Person (Intraobserver-Variabilität). Beide Effekte waren im Rahmen der Segmentierung, d.h. der Berechnung des Tumorumfanges mittels Summation-of-areas-Technik, Gegenstand zahlreicher Untersuchungen:

In einer Studie, die beide Effekte untersuchte, war die Interobserver-Variabilität für fast 90% der gesamten Variabilität verantwortlich (Hermans et al. 1998). Sowohl der Einfluss der vermessenden Person als auch der der Sitzung hatten statistische Signifikanz.

Bei der Vermessung von 17 Pharynxkarzinomen erreichte die Intraobserver-Variabilität sogar in acht Fällen einen Anteil von > 20% des Tumorumfanges (Gordon et al. 2004). Als Probleme wurden hier die schlechte Abgrenzbarkeit des Primärtumors von Lymphknoten-Metastasen genannt sowie das Vermessen sehr kleiner Tumoren, wo kleine absolute Volumendifferenzen große relative Abweichungen zur Folge hätten. Die im Rahmen einer Studie an Zungenkarzinomen durchgeführte zweimalige Segmentierung durch den Erstautor ergab hingegen keine statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Messungen (Boland et al. 2010).

Hoorweg et al. quantifizierten die Interobserver-Reliabilität mittels Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICC). Er kann Werte zwischen 0 (keine Übereinstimmung) und 1 (maximale Übereinstimmung) annehmen. Bei der computertomografischen Segmentierung von 55 Glottis-Karzinomen wurde für Messungen, die das peritumorale Ödem einschlossen, ein ICC von 0,51-0,54 ermittelt. Für die Volumetrie ohne Ödem lag er zwischen 0,34 und 0,73 (Hoorweg et al. 2006). Kritisierend anzumerken sei die Tatsache, dass neben zwei Radiologen mit der Spezialisierung auf Kopf und Hals als dritter Beobachter ein Chirurg die Vermessung vornahm.

In einer Volumetrie-Studie von Kimura et al. betrug die Differenz zwischen den je 66 Messungen dreier Radiologen dagegen nur maximal 4,1% und durchschnittlich 2,0% des Volumens (Kimura et al. 2005). Ebenfalls eine sehr gute Interobserver-Reliabilität ergab die Vermessung von 79 Oropharynx-Karzinomen bei einem Korrelations-Koeffizienten nach Pearson von 0,9897 (Been et al. 2008). Als nicht statistisch signifikant in der multivariaten Analyse erwiesen sich Inter- und Intraobserver-Variabilität in einem weiteren Validitätstest (Chang et al. 2002). Hier lag die Gesamt-Variabilität bei 11 von 13 Tumoren unter 20%.



Um die Größe des bei der Tumorummetrie auftretenden Messfehlers zu objektivieren, schob eine Forschungsgruppe aus Heidelberg selbst geformte Silikonmodelle durch ein MRT-Gerät (Rohde et al. 2008). Das zuvor mit der Wasserverdrängungsmethode ermittelte Volumen wurde a) durch manuelle und b) durch vollautomatische Segmentierung der Schnittbilder berechnet. Mit beiden Methoden wurden kleine Tumormodelle (maximaler Durchmesser  $< 2\text{cm}$ ) stark unterschätzt, große (maximaler Durchmesser  $> 4\text{cm}$ ) dagegen fast exakt vermessen. Auffällig war ferner die Zunahme des Messfehlers um ca. 10% bei polygonalen im Vergleich zu runden Silikonmodellen. Insgesamt konnte die Genauigkeit der Volumetrie durch die vollautomatische Segmentierung gegenüber dem manuellen Verfahren erhöht werden.

Die Anwendung der semiautomatischen Volumetrie in vivo reduziert ebenfalls die Interobserver-Variabilität (Chong et al. 2004a, Chong et al. 2004b) oder führt zumindest zu einer drastischen Reduktion des Zeitaufwandes bei qualitativ gleichwertigem Ergebnis (Hadjiiski et al. 2010). Ein direkter Vergleich zwischen manueller und semiautomatischer Volumetrie auf Grundlage der MRT ergab eine gute Übereinstimmung beider Messwerte in 19 von 21 Fällen. Unter Ausschluss von zwei Fällen mit schlechter Korrelation betrug der Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,95 (Lodder et al. 2012). Erwähnt werden muss aber auch, dass in 2 Fällen (9,5%) in der visuellen Kontrolle keine befriedigende Übereinstimmung zwischen beiden Messverfahren bestand, was die Zuverlässigkeit des verwendeten Algorithmus für die semiautomatische Segmentierung infrage stellt. Die notwendige manuelle Nachbearbeitung (semi)automatischer Segmentierungen und der damit verbundene zeitliche Aufwand stehen der Anwendung standardisierter Verfahren in der klinischen Routine im Wege. Die Bildanalyse gestaltet sich im Bereich des Halses schwierig, da Strukturen ähnlicher Grauwertbereiche sehr nahe beieinander liegen oder sogar verbunden sind. Variable Formen anatomischer Strukturen erschweren die Anwendung automatischer Bildanalysen, die auf Formmodellen basieren (Fischer et al. 2009). Eine Literaturrecherche konnte nur drei Volumetrie-Studien zu Kopf-Hals-Tumoren identifizieren, die sich eines semiautomatischen Verfahrens bedienten. Dies betrifft die Segmentierung von Hypopharynx- (Tsou et al. 2006), Nasopharynx- (Chong et al. 2006) und Zungenkarzinomen (Chew et al. 2007). In allen drei Arbeiten konnten die vermuteten Zusammenhänge zwischen Tumorummen und Outcome bzw. Staging als statistisch signifikant bestätigt werden. Ein kommerziell verfügbares, zuverlässiges Programm für die semiautomatische Segmentierung scheint noch nicht zur Verfügung zu stehen, da oft selbst entwickelte Algorithmen verwendet wurden (Chew et al. 2007, Chong et al. 2006). Die Entwicklung und Verbreitung geeigneter Software müsste folglich noch weiter vorangetrieben werden, um sich einer breiten Anwendung zu erfreuen.

Um Messfehler zu minimieren, wurde zudem die Möglichkeit genutzt, Messungen durch verschiedene Personen vorzunehmen und bei Abweichungen den Mittelwert zu verwenden (Chung

et al. 2009, Rudat et al. 1999) oder durch erneutes gemeinsames Betrachten einen Konsens zu erreichen (Pameijer et al. 1997). Ein solches Vorgehen kann im Rahmen von Studien sinnvoll sein, ist aber im klinischen Alltag aus Zeitgründen unbrauchbar.

Während die Reliabilität der Summation-of-areas-Technik umstritten ist, wurden bisher keine Versuche unternommen, die Variabilität einer Volumenberechnung mittels Ellipsoid-Formel zu quantifizieren. Ungeachtet dessen konnten die meisten Volumetrie-Studien an Kopf-Hals-Tumoren den Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Prognose nachweisen – trotz Heterogenität in Bezug auf Einschlusskriterien, volumetrische Methode, Art der verwendeten Schnittbildverfahren und zum Teil kleiner Patientenzahlen.

### *Vermessbarkeit*

Im Jenaer Patientengut war auf 29,8% der prätherapeutischen CT und MRT der Primärtumor nicht vermessbar. Überdurchschnittlich häufig traf dies auf Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx zu. Neben Überlagerung durch Hochkontrastartefakte war die fehlende Kontrastierung des Tumors zu seiner Umgebung die häufigste Ursache für die mangelnde Beurteilbarkeit.

Plattenepithelkarzinome zeigen nur in 85% eine Kontrastmittel-Anreicherung im CT. Die übrigen kommen Muskel-isodens zur Darstellung und können daher nur aufgrund ihres raumfordernden Charakters, d.h. der Verdrängung markanter Strukturen, erkannt werden (Lenz und Hermans 1996). In diesen Fällen ist folglich eine genaue Größenbestimmung nicht möglich. Während die Tiefeninfiltration, v.a. ins Fettgewebe, im CT gut dargestellt werden kann, reichern kleine, oberflächliche Tumoren oft kein Kontrastmittel an und können endoskopisch besser beurteilt werden (Lenz und Hermans 1996). In T1-gewichteten MRT-Aufnahmen zeigen hingegen alle Tumoren nach Applikation von Gadolinium ein Enhancement. Während Gold- oder Amalgam-Zahnfüllungen auf betroffenen CT-Schnittbildern kaum Strukturen erkennen lassen, kommt es im MRT nur in unmittelbarer Nähe zu Metall, Knochen oder Zähnen zur Signalauslöschung.

Diese Beobachtungen spiegeln sich in der Tatsache wieder, dass nicht vermessbaren Tumoren dieser Arbeit zu 82,1% eine CT-Untersuchung zugrunde lag, vermessenen Tumoren hingegen nur zu 54,3%. CT-Aufnahmen waren folglich wesentlich häufiger artefaktbedingt nicht auswertbar im Sinne der Tumorummetrie.

In der internationalen Literatur liegen die Häufigkeiten für die Nicht-Vermessbarkeit von Kopf-Hals-Tumoren zwischen 0% (Chen et al. 2011) und 30,6% (Lee et al. 1993). Mit 29,8% nicht vermessbarer Tumoren ist die Rate dieser Studie demnach als relativ hoch einzustufen. Ursachen wie eine fehlende Kontrastmittel-Serie oder der Zustand nach Probeexzision, die in dieser Arbeit berücksichtigt wurden, könnten bei anderen Autoren aber auch unter die Kategorie „keine akzeptable Bildgebung vorhanden“ fallen. Wie viele Tumoren auf vorhandenen radiologischen

Aufnahmen, die tumorvolumetrische Voraussetzungen erfüllen, nicht abgegrenzt werden konnten, ist nur bei sehr wenigen Publikationen eruierbar.

Bei unzureichender Beurteilbarkeit im CT stellt die Volumetrie mittels PET-CT eine vielversprechende Alternative dar: Für Tumoren von  $< 2\text{cm}$  Tiefe und bei Vorliegen von Hochkontrastartefakten kann das Volumen von Malignomen der Mundhöhle auf PET-CT-Aufnahmen akkurater berechnet werden als auf CT-Grundlage (Baek et al. 2008).

#### *Zeitlicher Aufwand*

Die Vermessung der drei Tumordurchmesser im Rahmen dieser Arbeit nahm im Durchschnitt eine Zeit von 15 Minuten in Anspruch. Probleme bereitete die oft schlechte Abgrenzbarkeit der Tumoren zur Umgebung bei gleichzeitig sehr unregelmäßiger Tumoroberfläche. Erfahrene Radiologen auf dem Kopf-Hals-Gebiet werden die Vermessung sicherlich in einem kürzeren Intervall durchführen können. Da im Rahmen dieser Arbeit keine Segmentierung von Tumoren vorgenommen wurde, kann nicht quantifiziert werden, wie groß der zeitliche Mehraufwand dieser Methode im Vergleich zur Anwendung der Ellipsoidformel ist. Zu den Zeiten, die eine Segmentierung in Anspruch nimmt, äußerte sich nur eine Studie, die manuelle und semiautomatische Segmentierung gegenüberstellte. Ob sich die genannten Zeitangaben allerdings auf die Segmentierung eines Schnittbildes oder des ganzen Tumors bzw. nur auf einen Teilschritt der semiautomatischen Segmentierung beziehen, wurde nicht eindeutig dargestellt (Hadjiiski et al. 2010).

#### **5.4. Das TNM-System als Prognosefaktor**

Neben der prognostischen Bedeutung des Tumorzumens hatten auch die einzelnen Faktoren des TNM-Systems als binäre Variablen Einfluss auf das Outcome. T-, M- und UICC-Stadium wirkten sich signifikant auf Überleben und rezidivfreies Überleben aus; das N-Stadium erreichte nur für das Überleben Signifikanz.

Ebenfalls signifikante Ergebnisse für eine dichotome Einteilung erhielten Johnson et al., die N0-1 versus N2-3 und T1-3 versus T4 als prognostische Faktoren für die lokale Kontrolle nach drei Jahren herausstellten (Johnson et al. 1995). In der gleichen Aufteilung erwies sich das N-Stadium zudem als signifikant für das Auftreten von Fern-Metastasen (Studer et al. 2008). Die dieser Arbeit entsprechenden Kategorisierung N0 versus N1-3 ist prognostisch bedeutsam für das lokoregionale Therapieansprechen (Wang et al. 1995); für die Gruppen N0-2 versus N3 besteht ein signifikanter Unterschied in Bezug auf lokoregionale Kontrolle und Überleben nach drei Jahren (Grabenbauer et al. 1998).

In großen Studien gelang es, anhand von N- und T-Stadium drei Gruppen mit verschiedenem

Outcome zu definieren: T1-2 versus T3 versus T4 lieferten in der multivariaten Analyse signifikant verschiedene lokale 5-Jahres-Kontrollraten (Mendenhall et al. 2003). N0 versus N1-2b versus N2c-3 korrelierten mit der Lymphknoten-Kontrolle (Studer et al. 2007) und N0-1 versus N2 versus N3 mit lokoregionaler Kontrolle und Überleben (Rudat et al. 1999).

Eine sukzessive Verschlechterung des Outcome mit jedem der vier Stadien wurde nur für den Parameter Lymphknoten-Metastasen in Bezug auf das Gesamtüberleben nachgewiesen (Knegjens et al. 2011). Andererseits konnte eine etwas größere, an 404 Patienten durchgeführte Studie für das N-Stadium nicht einmal in der dichotomen Einteilung einen prognostischen Aussagewert feststellen (Mendenhall et al. 2003). Weder T- noch N-Stadium beeinflussten das Outcome in Analysen mit 112 bzw. 64 eingeschlossenen Fällen (Doweck et al. 2002, Studer et al. 2011). Weiteren Publikationen ist zu entnehmen, dass T- und UICC-Stadium auf verschiedene Endpunkte keine Auswirkungen hatten (172 Patienten) (Studer et al. 2007) und die TNM-Klassifikation für das Überleben nicht bedeutsam sei (107 Patienten) (Kurek et al. 2003).

### **5.5. Zusammenhänge zwischen Tumolvolumen und TNM-System**

Nachdem die prognostische Bedeutung von Tumolvolumen und Parametern des TNM-Systems untersucht wurde, lag es nahe zu analysieren, inwiefern sich beide gegenseitig beeinflussen. Konkret steht dahinter die Frage, ob ein großes Tumolvolumen auch mit einem fortgeschrittenen Staging verbunden ist.

Bei Betrachtung der Volumina fiel auf, dass die Spannweite innerhalb eines T-Stadiums sehr groß war und es zu weiten Überschneidungen der Volumina zwischen verschiedenen T-Stadien kam. Die Volumen-Mittelwerte stiegen zwar mit jedem T-Stadium kontinuierlich an, der Unterschied erreichte jedoch nur zwischen T1 und T2 bei CT-Bilddaten und zwischen T2 und T3 bei MRT-Bilddaten signifikante Werte. Die durchschnittliche Volumendifferenz zwischen frühen und fortgeschrittenen Stadien war hingegen jeweils hoch signifikant.

Sofern Gegenstand der Auswertung, wurden weite Volumen-Überlappungen zwischen T-Stadien regelmäßig beobachtet, so bei Tonsillen-Karzinomen (Hermans et al. 2001), Malignomen des supraglottischen Larynx (Hermans et al. 1999) sowie Tumoren des Oro- (Mendenhall et al. 2003) und Nasopharynx (Chong et al. 2006, Chu et al. 2008, Shen et al. 2008).

Ein Anstieg des Volumen-Mittelwertes entsprechend der einzelnen T-Stadien wurde ebenfalls in allen Publikationen, die diesen Sachverhalt erwähnten, beschrieben. Die Differenzen des Mittelwertes erreichten entweder Signifikanz (Chong et al. 2006, Doweck et al. 2002, Hoebbers et al. 2008, Plataniotis et al. 2004, Shen et al. 2008) oder zeichneten sich durch einen hohen Korrelations-Koeffizienten von  $> 0,9$  aus (Hermans et al. 2001, Hermans et al. 1999).

Durch die direkte Gegenüberstellung von Volumen und TNM-System in Kreuztabellen wurden in der vorliegenden Arbeit signifikante Assoziationen zwischen der binären Variable des CT- bzw. MRT-Volumens und dem N- und UICC-Stadium nachgewiesen. Zudem bestand ein Zusammenhang zwischen CT-Volumen und T-Stadium.

Korrelationen zwischen Primärtumor-Volumen und T-Stadium fanden sich auch in den Arbeiten von Plataniotis und Doweck (Doweck et al. 2002, Plataniotis et al. 2004). Ferner ist der Zusammenhang zwischen N-Stadium und Tumolvolumen mehrfach belegt (Chung et al. 2011, Grabenbauer et al. 1998, Rudat et al. 1999). Lediglich in einer Studie korrelierten Lymphknoten-Metastasen und Tumolvolumen nicht (Hoebers et al. 2008).

Insgesamt bestehen zwischen TNM-System und Primärtumor-Volumen in einer Population nachweisbare Zusammenhänge. Im Einzelfall erlauben aber Angaben zu einem System keine Rückschlüsse auf die andere Größe, da sowohl große als auch kleine Volumina in jedem T-Stadium vorkommen. Folglich ist von einem Zugewinn an prognostischer Information bei zusätzlicher Berücksichtigung des Tumolvolumens auszugehen.

## **5.6. Prognostische Aussagefähigkeit weiterer Faktoren**

Der Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten ergab in dieser Studie weder in Bezug auf das Überleben noch auf das rezidivfreie Überleben signifikante Unterschiede. Die Unabhängigkeit des Outcome vom Geschlecht wird durch mehrere Publikationen bestätigt (Jeremic und Milicic 2009, Mendenhall et al. 2003, Studer et al. 2007, Studer et al. 2011).

Nicht eindeutig geklärt bleibt die Rolle des Alters, das in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurde. Einerseits beeinflusste es lokale Kontrolle (Johnson et al. 1995) und als unabhängiger Risikofaktor das Gesamtüberleben (Grabenbauer et al. 1998). In anderen Studien hingegen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Überleben (Jeremic und Milicic 2009) bzw. krankheitsfreiem Überleben und lokaler Kontrolle (Studer et al. 2007) nachgewiesen werden.

## **5.7. Prognostische Parameter von Mundhöhle und Oropharynx**

### *Mundhöhle*

Die Mundhöhle war unter den vier am häufigsten vertretenen Lokalisationen die Region, in der der Prozentsatz nicht vermessbarer Malignome am größten war, nämlich 32,1%. In einer weiteren Volumetrie-Studie, die das radiologische Therapieansprechen von Mundhöhlen-Karzinomen untersuchte, gelang die CT-volumetrische Bewertung in 31,1% der Fälle nicht (Rohde et al. 2006).

Verursachend für diese hohen Raten müssen v.a. die durch Zahnfüllungen bedingten Hochkontrastartefakte genannt werden, mit 38,5% eine der zwei häufigsten Ursachen für die Nicht-Vermessbarkeit im vorliegenden Kollektiv.

Als prognostische Faktoren kristallisierten sich das UICC-Stadium in der binären Einteilung und das MRT-Volumen  $< / > 5,22 \text{ cm}^3$  für das Überleben sowie das M-Stadium für das rezidivfreie Überleben heraus.

Hibbert et al. identifizierten das Staging als das Gesamtüberleben beeinflussenden Faktor maligner Tumoren der Mundhöhle, der aber in seiner Aussagekraft vom Vorhandensein palpabler Lymphknoten übertroffen wurde. Die Größe des Primärtumors wurde nicht bestimmt (Hibbert et al. 1983). Hingegen war das Tumolvolumen Gegenstand einer weiteren Studie an 43 Mundhöhlen-Karzinomen, wo es keine prognostische Bedeutsamkeit erlangte (Chung et al. 2009). Im Gegensatz dazu erwiesen sich klinisches T- und N-Stadium als beeinflussende Parameter von Überleben und krankheitsfreiem Überleben, stellten sich in der multivariaten Analyse jedoch ebenfalls als nicht signifikant heraus.

Vermutlich war die Population der oben zitierten Studie zu klein, um die prognostische Bedeutung des Volumens nachzuweisen. In den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten signifikanten Log-Rank-Test flossen die volumetrischen Ergebnisse von 63 MRT-Aufnahmen. Ob eine zu geringe Fallzahl dazu führte, dass sich dieser Zusammenhang nicht für die 90 CT-Volumina nachweisen ließ, sollte in größeren Volumetriestudien überprüft werden.

### *Oropharynx*

Die Prognose von Patienten mit Oropharynxtumoren wurde im untersuchten Kollektiv von TNM-Parametern und dem Tumolvolumen bestimmt. Die dichotomen Kategorien des N-, UICC- und T-Stadiums beeinflussten das Überleben, der Faktor T zusätzlich die rezidivfreie Zeit. Als das CT-Volumen betreffende Cut-off-Werte erwiesen sich  $18,7 \text{ cm}^3$  (dem Median entsprechend) sowie  $25$  und  $75 \text{ cm}^3$  als prognostische Grenzwerte für das Überleben. Als MRT-Volumina, die Gruppen mit verschieden langer Überlebens- und rezidivfreier Zeit voneinander abgrenzten, waren ebenfalls  $25 \text{ cm}^3$  und  $75 \text{ cm}^3$  sowie  $25 \text{ cm}^3$  und  $50 \text{ cm}^3$  signifikant. Ferner trennte der MRT-Volumenmedian von  $13,74 \text{ cm}^3$  das Kollektiv in zwei, hinsichtlich der rezidivfreien Zeit heterogene Gruppen.

Als unabhängiger Risikofaktor etablierte sich das Primärtumor-Volumen von Oropharynx-Karzinomen in zwei weiteren Studien: Für Volumina von  $> 3,5 \text{ cm}^3$  ergab sich eine kürzere krankheitsfreie Überlebenszeit im Vergleich zu kleineren Tumoren (Chung et al. 2009). Auf welcher Grundlage dieser Trennwert entstand, ist der Publikation nicht zu entnehmen. Da die Gruppe „ $\leq 3,5 \text{ cm}^3$ “ 16 Fälle, die zweite 26 Fälle enthielt, ist aber davon auszugehen, dass Median und Mittelwert der untersuchten Population kleiner waren als in der vorliegenden Arbeit. Dazu passt

auch der wesentlich höhere Anteil an UICC-Stadien I und II mit  $20/43 = 46,5\%$  im Vergleich zu diesem Kollektiv mit  $11/75 = 14,6\%$ . Der direkte Vergleich konkreter Werte ist daher – trotz gleicher Einschlusskriterien – nicht immer sinnvoll, weil es keine „Standardpopulation“ gibt. Die zweite Studie verwendete keine Cut-off-Werte, sondern führte die multivariate Analyse mit dem Primärtumor-Volumen als metrische Variable durch. Es hatte dabei signifikante Auswirkungen auf krankheitsfreies und Fernmetastasen-freies Überleben sowie lokoregionale Kontrolle. Analysen zum TNM-System hingegen zeigten keine statistische Signifikanz (Chao et al. 2004).

Im Gegensatz dazu wies eine große, 112 Fälle einschließende Publikation zwar den Einfluss des Tumorzumens auf die lokale Kontrolle nach, als unabhängiger Risikofaktor setzte sich jedoch nur das T-Stadium für die lokale und das N-Stadium in Bezug auf die lokoregionale Kontrolle durch (Hermans et al. 2001). Die unabhängige Auswirkung des klinischen N-Stadiums auf das krankheitsfreie Überleben wurde zudem von Chung et al. postuliert (Chung et al. 2009).

An anderer Stelle waren die einzelnen T-Stadien wiederum signifikant für die Vorhersage von lokoregionaler (Been et al. 2008) und lokaler Kontrolle (Nathu et al. 2000), N-Stadium und Tumorzumens hingegen nicht.

Zwei weitere Studien, die nur den Einfluss volumetrischer Ergebnisse untersuchten, konnten keinen signifikanten Zusammenhang zur Lokalrezidivrate herstellen (Doweck et al. 2002, Keberle et al. 2003).

Eine abschließende Beurteilung der prognostischen Bedeutung von TNM-System und Tumorzumens fällt angesichts der sehr uneinheitlichen Studienergebnisse schwer. Man kann festhalten, dass sowohl T- und N-Stadium als auch das Volumen des Primärtumors sich auf das Outcome auszuwirken scheinen, wenn auch nicht auf alle untersuchten Endpunkte und bei kleinen Kollektiven nicht immer mit signifikantem Ergebnis. Im Vergleich zu anderen Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich, wie beispielsweise dem Nasopharynx, sprechen sich jedoch weniger Autoren für eine signifikante Bedeutung des Primärtumorzumens auf die Prognose aus: Seine Auswirkungen auf das lokoregionale Outcome seien geringer als bei anderen anatomischen Bezirken (Been et al. 2008, Hermans et al. 2001). Diese Behauptung kann die vorliegende Arbeit aus zwei Gründen weder bestätigen noch ablehnen. Zum einen erwiesen sich die Ergebnisse der Volumetrie durchaus als signifikant – aber für andere Endpunkte, nämlich Überleben und rezidivfreie Zeit. Zum anderen waren die Patientenzahlen anderer Lokalisationen – abgesehen von Tumoren der Mundhöhle – zu gering, um separate Überlebensanalysen durchzuführen. Ein direkter Vergleich mit anatomischen Bezirken, für die die prognostische Bedeutung der Tumorzumetrie eindeutig belegt ist, kann daher mit den vorliegenden Daten nicht gezogen werden.

## 5.8. Vergleich von CT- und MRT-Volumina

Der auf 14 Fällen basierende Vergleich von CT- und MRT-Volumina ergab einen nicht signifikant größeren Mittelwert kernspintomografisch vermessener Tumoren. Der Betrag der durchschnittlichen Volumendifferenz für einen Tumor erscheint mit  $8,79\text{cm}^3$  und Mittelwerten von  $58,77\text{cm}^3$  (MRT) bzw.  $53,99\text{cm}^3$  (CT) jedoch relativ groß. Da das bei 10/14 Patienten größer vermessene MRT in 70% dieser Fälle später aufgenommen wurde und zwischen CT- und MRT-Untersuchung im Durchschnitt mehr als ein halber Monat verging, ist jedoch nicht klar, inwiefern die Unterschiede volumetrischer Ergebnisse auf das zwischenzeitliche Tumorwachstum zurückzuführen sind. Für diese These spricht, dass andere Autoren keinen signifikanten Unterschied in der Volumetrie beider Schnittbildverfahren feststellten, bei 29 bzw. 20 vermessenen Tumoren (Daisne et al. 2004, Geets et al. 2005), oder MRT-Volumina sogar kleiner vermessen wurden (6 Fälle) (Rasch et al. 1997).

Um diese Frage abschließend zu klären, wäre eine größere Untersuchung mit prospektivem Studiendesign notwendig, um sicherzustellen, dass beide Untersuchungen zeitnah durchgeführt und direkt verglichen werden können.

Trotz insgesamt geringerer Fallzahlen der MRT- gegenüber den CT-Bilddaten führten MRT-Vermessungen zu einer besseren Diskriminierung des rezidivfreien Überlebens in der Gesamtpopulation sowie der Lokalisation Oropharynx. Darüber hinaus lieferte die binäre MRT-Einteilung das einzige signifikante volumetrische Ergebnis bei Tumoren der Mundhöhle. Dies hatte eine insgesamt größere Anzahl signifikanter Ergebnisse des MRT-Kollektivs im Vergleich zu den CT-basierten Analysen in den Log-rank-Tests zur Folge, was für eine größere Genauigkeit von Vermessungen auf MRT-Grundlage spricht.



## 6. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl für Parameter des TNM-Systems als auch für das vor Therapie bestimmte Tumervolumen ein signifikanter Einfluss auf Überleben und rezidivfreie Zeit nach Diagnose nachgewiesen. In die Studienpopulation wurden primär alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren aufgenommen, von denen die Bilddaten einer vor Therapiebeginn durchgeführten CT- oder MRT-Untersuchung verfügbar waren. Durch den Ausschluss von Fällen mit volumetrisch nicht verwertbarem Bildmaterial erfolgte keine Selektion eines prognostisch begünstigten oder benachteiligten Patientenguts. Die Ergebnisse der Überlebensanalysen können folglich als repräsentativ für am Universitätsklinikum Jena behandelte Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren angesehen werden.

Die für die Berechnungen angewandte Ellipsoid-Formel erwies sich angesichts einer großen Zahl signifikanter Ergebnisse für den klinischen Gebrauch als ausreichend. Solange keine zuverlässige Software für die Durchführung einer (semi)automatischen Tumor-Segmentierung zur Verfügung steht, stellt diese Messmethode sicherlich die einzige Möglichkeit dar, volumetrische Berechnungen in den klinischen Alltag zu integrieren.

Während TNM-Stadien nur als dichotome Variablen signifikante Ergebnisse lieferten, brachte die nach volumetrischen Kriterien aufgeteilte Studienpopulation bis zu drei Gruppen mit jeweils verschiedener Prognose hervor. Zwischen dem Staging nach UICC und dem Volumen des Primärtumors bestanden zwar Zusammenhänge, aber keine hundertprozentige Korrelation. Deshalb ist von einem Zugewinn an prognostisch relevanter Information auszugehen, wenn in der Diagnostik zusätzlich zum Tumorstadium volumetrische Daten des Primärtumors erhoben werden. Eine Weiterentwicklung des Stagings im Sinne einer Berücksichtigung des Tumervolumens bei der Definierung der T-Kategorien erscheint angesichts des großen Anteils nicht vermessbarer Bilddaten aber nicht sinnvoll. Der Zuordnung eines Tumors zu einem Volumen-Stadium anhand definierter Cut-off-Werte steht diese Tatsache jedoch nicht im Wege.

Die Tumorgröße zeigte sich in der vorliegenden Arbeit auch abhängig von der anatomischen Lokalisation. Während Malignome der Mundhöhle verglichen mit der Gesamtpopulation eher kleine Ausmaße besaßen, waren die Regionen Oropharynx und Nase/Nasennebenhöhlen mit großen Volumina assoziiert. Prognostisch bedeutsame Cut-off-Werte müssen folglich für jede Lokalisation einzeln definiert werden. Vorschläge auf Grundlage des Jenaer Studienkollektivs wären eine prognostische Grenze von  $5\text{cm}^3$  für Mundhöhlen-Karzinome sowie  $19\text{cm}^3$  bzw.  $25\text{cm}^3$  und  $50\text{cm}^3$  für computer- bzw. kernspintomografisch vermessene Oropharynx-Tumoren. Um das Tumervolumen als therapeutische Entscheidungshilfe verwenden zu können, sind zusätzlich auf konkrete Therapieprotokolle bezogene Überlebensanalysen notwendig, wie sie schon zu

verschiedenen Lokalisationen durchgeführt worden sind. Nur so können therapeutische Richtlinien formuliert werden wie beispielsweise die Forderung, Hypopharynxtumoren von  $> 19\text{ml}$  als Primärtherapie keiner simultanen Radiochemotherapie zuzuführen (Tsou et al. 2006). Um derartige Empfehlungen für Kopf-Hals-Tumoren aller Regionen und Größen zu erhalten, bedarf es noch zahlreicher klinischer Studien.

Auch wenn sich TNM-System und ein Volumetrie-basiertes Staging gut ergänzen, wird es weiterhin eine kleine Gruppe von Patienten geben, die trotz günstiger klinisch-radiologischer Parameter ein schlechtes Outcome hat. Um diesem Problem zu begegnen, wurden hämatologische Parameter und die Anwendung neuer bildgebender Verfahren untersucht. Vielversprechende Ergebnisse gibt es unter anderem bei der Bestimmung des Hämoglobin-Spiegels vor Beginn einer Radiotherapie (Kumar 2000) sowie für die Auswertung Diffusions-gewichteter MRT-Sequenzen (Ohnishi et al. 2011).

## Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Andreopoulou E, Andreopoulos D, Adamidis K, Fountzila-Kalogera A, Fountzilas G, Dimopoulos MA, Aravantinos G, Zamboglou N, Baltas D, Pavlidis N. 2002. Tumor volumetry as predictive and prognostic factor in the management of ovarian cancer. *Anticancer Research*, 22 (3):1903-1908.
2. Arimoto T. 1993. Significance of Computed Tomography-Measured Volume in the Prognosis of Cervical-Carcinoma. *Cancer*, 72 (8):2383-2388.
3. Baek CH, Chung MK, Son YL, Choi JY, Kim HJ, Yim YJ, Ko YH, Choi J, Cho JK, Jeong HS. 2008. Tumor volume assessment by F-18-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *Journal of Nuclear Medicine*, 49 (9):1422-1428.
4. Baghi M, Mack MG, Hambek M, Bisdas S, Muerthel R, Wagenblast J, Gstoettner W, Vogl T, Knecht R. 2007. Usefulness of MRI volumetric evaluation in patients with squamous cell cancer of the head and neck treated with neoadjuvant chemotherapy. *Head Neck*, 29 (2):104-108.
5. Been MJ, Watkins J, Manz RM, Gentry LR, Levenson GE, Harari PM, Hartig GK. 2008. Tumor Volume as a Prognostic Factor in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treated With Primary Radiotherapy. *Laryngoscope*, 118 (8):1377-1382.
6. Bhatia KS, King AD, Yu KH, Vlantis AC, Tse GM, Mo FK, Ahuja AT. 2010. Does primary tumour volumetry performed early in the course of definitive concomitant chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma improve prediction of primary site outcome? *Br J Radiol*, 83 (995):964-970.
7. Boland PW, Watt-Smith SR, Pataridis K, Alvey C, Golding SJ. 2010. Evaluating lingual carcinoma for surgical management: what does volumetric measurement with MRI offer? *British Journal of Radiology*, 83 (995):927-933.
8. Chang CC, Chen MK, Liu MT, Wu HK. 2002. The effect of primary tumor volumes in advanced T-staged nasopharyngeal tumors. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 24 (10):940-946.
9. Chao KSC, Ozyigit G, Blanco AI, Thorstad WL, Deasy JO, Haughey BH, Spector GJ, Sessions DG. 2004. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: Impact of tumor volume. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59 (1):43-50.
10. Chen CB, Fei ZD, Pan JJ, Bai PG, Chen LS. 2011. Significance of Primary Tumor Volume and T-stage on Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Intensity-modulated Radiation Therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41 (4):537-542.
11. Chen SW, Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Tsai MH. 2009. Prognostic Impact of Tumor Volume in Patients with Stage Iii-Iva Hypopharyngeal Cancer without Bulky Lymph Nodes Treated with

Definitive Concurrent Chemoradiotherapy. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 31 (6):709-716.

12. Chew MH, Khoo JBK, Chong VFH, Tai BC, Soo KC, Lim DTH. 2007. Significance of tumour volume measurements in tongue cancer: A novel role in staging. *Anz Journal of Surgery*, 77 (8):632-637.
13. Chong VF, Zhou JY, Khoo JB, Huang J, Lim TK. 2004a. Nasopharyngeal carcinoma tumor volume measurement. *Radiology*, 231 (3):914-921.
14. Chong VFH, Zhou JY, Khoo JBK, Huang J, Lim TK. 2004b. Tongue carcinoma: Tumor volume measurement. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59 (1):59-66.
15. Chong VFH, Zhou JY, Khoo JBK, Chan KL, Huang J. 2006. Correlation between MR imaging-derived nasopharyngeal carcinoma tumor volume and TNM system. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 64 (1):72-76.
16. Chu ST, Wu PH, Chou P, Lee CC. 2008. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance for recurrence and survival rate. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265:S115-S120.
17. Chua DTT, Sham JST, Kwong DLW, Tai KS, Wu PM, Lo M, Yung A, Choy D, Leong L. 1997. Volumetric analysis of tumor extent in nasopharyngeal carcinoma and correlation with treatment outcome. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 39 (3):711-719.
18. Chung EJ, Lee NJ, Baek SK, Kwon SY, Woo JS, Jung KY. 2009. Clinical efficacy of primary tumor volume measurements: comparison of different primary sites. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2 (2):78-84.
19. Chung EJ, Rho YS, Baek SK, Woo JS, Kwon SY, Lee NJ, Chae YS, Jung KY. 2011. Does a growing tumour volume induce lymphangiogenesis? A study of oral/oropharyngeal cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 40 (4):311-317.
20. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, Gregoire V. 2004. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology*, 233 (1):93-100.
21. Dietz A, Keilholz U, Flentje M. 2007. Organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer - what does it mean? *Onkologe*, 13 (2):118-+.
22. Doweck I, Denys D, Robbins T. 2002. Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. *Laryngoscope*, 112 (10):1742-1749.
23. Fischer M, Straus G, Gahr S, Richter I, Muller S, Burgert O, Dornheim J, Preim B, Dietz A, Boehm A. 2009. Three-dimensional visualization for preoperative planning and evaluation in head and neck surgery. *Laryngorhinootologie*, 88 (4):229-233.
24. Gavrielides MA, Kinnard LM, Myers KJ, Petrick N. 2009. Noncalcified Lung Nodules:

Volumetric Assessment with Thoracic CT. *Radiology*, 251 (1):26-37.

25. Geets X, Daisne JF, Arcangeli S, Coche E, De Poel M, Duprez T, Nardella G, Gregoire V. 2005. Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: Comparison between CT-scan and MRI. *Radiotherapy and Oncology*, 77 (1):25-31.
26. Geismar D, Schlenger L, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Budach V. 2004. Tumor volumetry as a useful prognostic factor of survival in head and neck cancer. Results from the German ARO 95-06 Trial. *Radiotherapy and Oncology*, 73:S296-S297.
27. Gilbert RW, Birt D, Shulman H, Freeman J, Jenkin D, Mackenzie R, Smith C. 1987. Correlation of Tumor Volume with Local-Control in Laryngeal Carcinoma Treated by Radiotherapy. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology*, 96 (5):514-518.
28. Gordon AR, Loevner LA, Shukla-Dave A, Redfern RO, Sonners AI, Kilger AM, Elliott MA, Machtay M, Weber RS, Glickson JD, Rosenthal DI. 2004. Intraobserver variability in the MR determination of tumor volume in squamous cell carcinoma of the pharynx. *American Journal of Neuroradiology*, 25 (6):1092-1098.
29. Grabenbauer GG, Steininger H, Meyer M, Fietkau R, Brunner T, Heinkelmann P, Hornung J, Iro H, Spitzer W, Kirchner T, Sauer R, Distel L. 1998. Nodal CT density and total tumor volume as prognostic factors after radiation therapy of stage III/IV head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 47 (2):175-183.
30. Graser A, Becker CR, Reiser MF, Stief C, Staehler M. 2008. Volumetry of metastases from renal cell carcinoma. Comparison with the RECIST criteria. *Radiologe*, 48 (9):850-856.
31. Hadjiiski L, Mukherji SK, Gujar SK, Sahiner B, Ibrahim M, Street E, Moyer J, Worden FP, Chan HP. 2010. Treatment Response Assessment of Head and Neck Cancers on CT Using Computerized Volume Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 31 (9):1744-1751.
32. Hamilton S, Venkatesan V, Matthews TW, Lewis C, Assis L. 2004. Computed tomographic volumetric analysis as a predictor of local control in laryngeal cancers treated with conventional radiotherapy. *Journal of Otolaryngology*, 33 (5):289-294.
33. Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, Baert AL. 1999. Value of computed tomography as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 44 (4):755-765.
34. Hermans R, Feron M, Bellon E, Dupont P, Van den Bogaert W, Baert AL. 1998. Laryngeal tumor volume measurements determined with CT: A study on intra- and interobserver variability. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 40 (3):553-557.
35. Hermans R, Op de Beeck K, Van den Bogaert W, Rijnders A, Staelens L, Feron M, Bellon E. 2001. The relation of CT-determined tumor parameters and local and regional outcome of

- tonsillar cancer after definitive radiation treatment. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 50 (1):37-45.
36. Heussel CP, Meier S, Wittelsberger S, Gotte H, Mildenerger P, Kauczor HU. 2007. [Follow-up CT measurement of liver malignoma according to RECIST and WHO vs. volumetry]. *Rofo*, 179 (9):958-964.
  37. Hibbert J, Marks NJ, Winter PJ, Shaheen OH. 1983. Prognostic Factors in Oral Squamous Carcinoma and Their Relation to Clinical Staging. *Clinical Otolaryngology*, 8 (3):197-203.
  38. Hiddemann W, Huber H, Bartram C. 2004. *Die Onkologie, Teil 2: Solide Tumoren, Lymphome, Leukämie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, S.1428-1429
  39. Hoebbers FJ, Pameijer FA, de Bois J, Heemsbergen W, Balm AJ, Schornagel JH, Rasch CR. 2008. Prognostic value of primary tumor volume after concurrent chemoradiation with daily low-dose cisplatin for advanced-stage head and neck carcinoma. *Head Neck*, 30 (9):1216-1223.
  40. Hoorweg JJ, Kruijt RH, Heijboer RJJ, Eijkemans MJC, Kerrebijn JDF. 2006. Reliability of interpretation of CT examination of the larynx in patients with glottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 135 (1):129-134.
  41. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NNF, Mello ALS, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napenas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bultzingslowen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT, Isoo M. 2010. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 18 (8):1039-1060.
  42. Jeremic B, Milicic B. 2009. Pretreatment Prognostic Factors of Survival in Patients With Locally Advanced Nonmetastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Radiation Therapy With or Without Concurrent Chemotherapy. *American Journal of Clinical Oncology-Cancer Clinical Trials*, 32 (2):163-168.
  43. Johnson CR, Khandelwal SR, Schmidt-Ullrich RK, Ravalese J, 3rd, Wazer DE. 1995. The influence of quantitative tumor volume measurements on local control in advanced head and neck cancer using concomitant boost accelerated superfractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32 (3):635-641.
  44. Keberle M, Hoppe F, Dotzel S, Hahn D. 2003. Prognostic value of pretreatment CT regarding local control in oropharyngeal cancer after primary surgical resection. *Rofo-Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Rontgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*, 175 (1):61-66.
  45. Kim YH, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Jeong SY, Sohn DK, Choi HS, Ahn JB, Kim DH, Lim SB, Lee JS, Park JG. 2005. Usefulness of magnetic resonance volumetric evaluation in predicting response to preoperative concurrent chemoradiotherapy in patients with resectable

- rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 62 (3):761-768.
46. Kim YJ, Park SC, Kim DY, Moon SH, Chang HJ, Park JW, Oh JH, Kim MJ, Kim TH. 2012. No correlation between pretreatment serum CEA levels and tumor volume in locally advanced rectal cancer patients. *Clinica Chimica Acta*, 413 (3-4):511-515.
  47. Kimura Y, Sumi M, Ichikawa Y, Kawai Y, Nakamura T. 2005. Volumetric MR imaging of oral, maxillary sinus, oropharyngeal, and hypopharyngeal cancers: Correlation between tumor volume and lymph node metastasis. *American Journal of Neuroradiology*, 26 (9):2384-2389.
  48. Kneijens JL, Hauptmann M, Pameijer FA, Balm AJ, Hoebbers FJ, de Bois JA, Kaanders JH, van Herpen CM, Verhoef CG, Wijers OB, Wiggenraad RG, Buter J, Rasch CR. 2011. Tumor Volume as Prognostic Factor in Chemoradiation for Advanced Head and Neck Cancer. *Head and Neck- Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 33 (3):375-382.
  49. Kumar P. 2000. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist*, 5 Suppl 2:13-18.
  50. Kurek R, Kalogera-Fountzila A, Muskalla K, Dafni U, Schnabel T, Kober B, Roddiger S, Martin T, Fountzilas G, Zamboglou N. 2003. Usefulness of tumor volumetry as a prognostic factor of survival in head and neck cancer. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 179 (5):292-+.
  51. Lee WR, Mancuso AA, Saleh EM, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. 1993. Can Pretreatment Computed-Tomography Findings Predict Local-Control in T3-Squamous Cell-Carcinoma of the Glottic Larynx Treated with Radiotherapy Alone. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 25 (4):683-687.
  52. Lenz M, Hermans R. 1996. Imaging of the oropharynx and oral cavity. Part II: Pathology. *Eur Radiol*, 6 (4):536-549.
  53. Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. 1999. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 23 (1):43-49.
  54. Lodder WL, Gilhuijs KG, Lange CA, Pameijer FA, Balm AJ, van den Brekel MW. 2012. Semi-automated primary tumor volume measurements by dynamic contrast-enhanced MRI in patients with head and neck cancer. *Head Neck*.
  55. Marten K, Engelke C. 2007. Computer-aided detection and automated CT volumetry of pulmonary nodules. *Eur Radiol*, 17 (4):888-901.
  56. Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Rummeny EJ, Engelke C. 2006. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. *Eur Radiol*, 16 (4):781-790.
  57. Mayr NA, Wang JZ, Lo SS, Zhang DQ, Grecula JC, Lu LC, Montebello JF, Fowler JM, Yuh WTC. 2010. Translating Response during Therapy into Ultimate Treatment Outcome: A

- Personalized 4-Dimensional Mri Tumor Volumetric Regression Approach in Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76 (3):719-727.
58. Mayr NA, Taoka T, Yuh WT, Denning LM, Zhen WK, Paulino AC, Gaston RC, Sorosky JI, Meeks SL, Walker JL, Mannel RS, Buatti JM. 2002. Method and timing of tumor volume measurement for outcome prediction in cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52 (1):14-22.
  59. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Mancuso AA. 2003. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 25 (7):535-542.
  60. Mukherji SK, O'Brien SM, Gerstle RJ, Weissler M, Shockley W, Castillo M. 1999. Tumor volume: An independent predictor of outcome for laryngeal cancer. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 23 (1):50-54.
  61. Munzenrider JE, Pilepich M, Reneferro JB, Tchakarova I, Carter BL. 1977. Use of Body Scanner in Radiotherapy Treatment Planning. *Cancer*, 40 (1):170-179.
  62. Nathu RM, Mancuso AA, Zhu TC, Mendenhall WM. 2000. The impact of primary tumor volume on local control for oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 22 (1):1-5.
  63. Ohnishi K, Shioyama Y, Hatakenaka M, Nakamura K, Abe K, Yoshiura T, Ohga S, Nonoshita T, Yoshitake T, Nakashima T, Honda H. 2011. Prediction of Local Failures with a Combination of Pretreatment Tumor Volume and Apparent Diffusion Coefficient in Patients Treated with Definitive Radiotherapy for Hypopharyngeal or Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Radiation Research*, 52 (4):522-530.
  64. Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, Parsons JT, Kubilis PS. 1997. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 37 (5):1011-1021.
  65. Pameijer FA, Hermans R, Mancuso AA, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Kubilis PS, van Tinteren H. 1999. Pre- and post-radiotherapy computed tomography in laryngeal cancer: Imaging-based prediction of local failure. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 45 (2):359-366.
  66. Pfirrmann M. 2011. Statistical testing in oncology. *Onkologie*, 17 (4):337-346.
  67. Plataniotis GA, Theofanopoulou ME, Kalogera-Fountzila A, Haritanti A, Ciuleanu E, Ghilezan N, Zamboglou N, Dimitriadis A, Sofroniadis I, Fountzilas G. 2004. Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal)



treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial.

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 59 (4):1018-1026.

68. Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, Waltimo T, Bots CP, Michelet M, Sollecito TP, Rouleau TS, Sewnaik A, Bensadoun RJ, Fliedner MC, Silverman S, Jr., Spijkervet FK. 2012. Swallowing dysfunction in cancer patients. Supportive Care in Cancer, 20 (3):433-443.
69. Rasch C, Keus R, Pameijer FA, Koops W, de Ru V, Muller S, Touw A, Bartelink H, van Herk M, Lebesque JV. 1997. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 39 (4):841-848.
70. Revel MP, Merlin A, Peyrard S, Triki R, Couchon S, Chatellier G, Fria G. 2006. Software volumetric evaluation of doubling times for differentiating benign versus malignant pulmonary nodules. American Journal of Roentgenology, 187 (1):135-142.
71. Rohde S, Kovacs AF, Berkefeld J, Turowski B. 2006. Reliability of CT-based tumor volumetry after intraarterial chemotherapy in patients with small carcinoma of the oral cavity and the oropharynx. Neuroradiology, 48 (6):415-421.
72. Rohde S, Massberg M, Reinhardt J, Sartor K, Heiland S. 2008. Impact of technical and morphological factors on the precision of software-based MR tumor volumetry: a phantom study. Rofo-Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Rontgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren, 180 (7):654-661.
73. Rudat V, Dietz A, Schramm O, Conradt C, Maier H, Flentje M, Wannenmacher M. 1999. Prognostic impact of total tumor volume and hemoglobin concentration on the outcome of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy. Radiotherapy and Oncology, 53 (2):119-125.
74. Sarisahn M, Cila A, Ozyar E, Yildiz F, Turen S. 2011. Prognostic significance of tumor volume in nasopharyngeal carcinoma. Auris Nasus Larynx, 38 (2):250-254.
75. Shen CY, Lu JJ, Gu YJ, Zhu GP, Hu CS, He SQ. 2008. Prognostic Impact of Primary Tumor Volume in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated by Definitive Radiation Therapy. Laryngoscope, 118 (7):1206-1210.
76. Studer G, Seifert B, Glanzmann C. 2008. Prediction of Distant Metastasis in Head Neck Cancer Patients: Implications for Induction Chemotherapy and Pre-treatment Staging? Strahlentherapie Und Onkologie, 184 (11):580-585.
77. Studer G, Rordorf T, Glanzmann C. 2011. Impact of tumor volume and systemic therapy on outcome in patients undergoing IMRT for large volume head neck cancer. Radiation Oncology, 6.
78. Studer G, Lutolf UM, El-Bassiouni M, Rousson V, Glanzmann C. 2007. Volumetric staging

(VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT. *Acta Oncologica*, 46 (3):386-394.

79. Tei K, Maekawa K, Kitada H, Ohiro Y, Yamazaki Y, Totsuka Y. 2007. Recovery from postsurgical swallowing dysfunction in patients with oral cancer. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65 (6):1077-1083.
80. Tsou YA, Hua JH, Lin MH, Tsai MH. 2006. Analysis of prognostic factors of chemoradiation therapy for advanced hypopharyngeal cancer - Does tumor volume correlate with central necrosis and tumor pathology? *Orl-Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 68 (4):206-212.
81. Wang HM, Wang CH, Chen JS, Chang HK, Kiu MC, Liaw CC, Ng KT, Lai GM. 1995. Cisplatin and 5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy: predicting response in head and neck squamous cell cancer. *J Formos Med Assoc*, 94 (3):87-94.
82. Wang JAZ, Mayr NA, Zhang DQ, Li K, Grecula JC, Montebello JF, Lo SS, Yuh WTC. 2010. Sequential Magnetic Resonance Imaging of Cervical Cancer. *Cancer*, 116 (21):5093-5101.
83. Watson RC. 1976. The whole body scan. Computed tomography (CT)--a major advance in the diagnosis of cancer. *Clin Bull*, 6 (2):47-51.
84. Wittekind C, Meyer HJ. 2010. TNM, Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH und Co KGaA, S.23-59
85. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. 2002. TNM, Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage Aufl.: Springer-Verlag, S.15-52
86. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, Park JW, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. 2010. Tumor volume reduction rate measured by magnetic resonance volumetry correlated with pathologic tumor response of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78 (1):164-171.

## Anhang

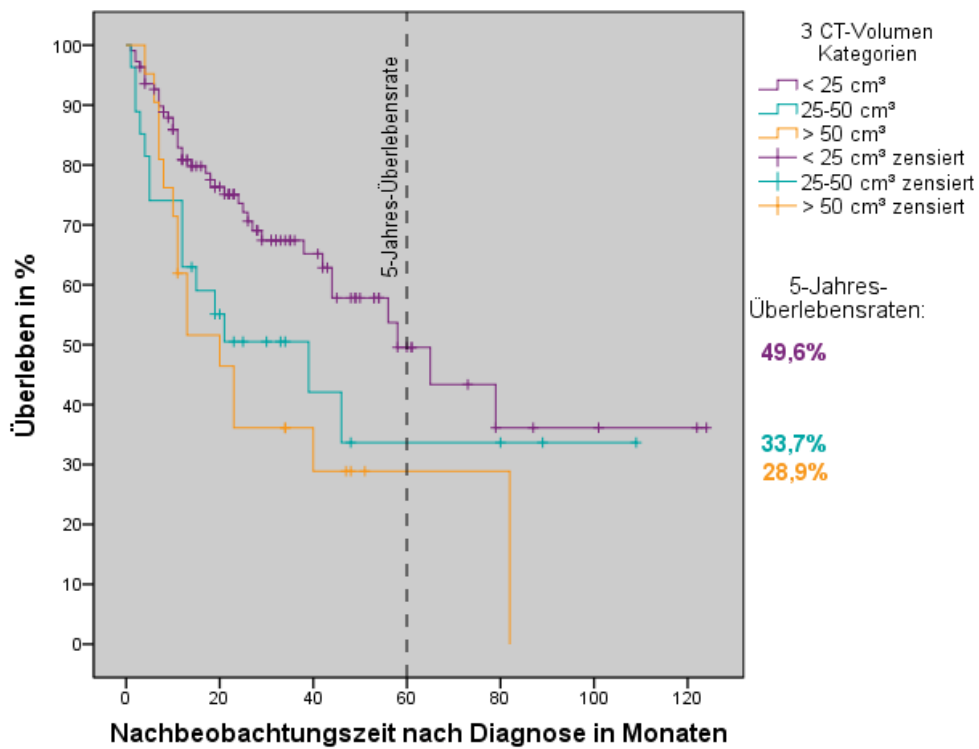


Diagramm A1: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf CT-Grundlage vermessenen Tumoren ( $n = 157$ ); Einteilung in  $< 25\text{cm}^3$ /  $25\text{-}50\text{cm}^3$ /  $> 50\text{cm}^3$

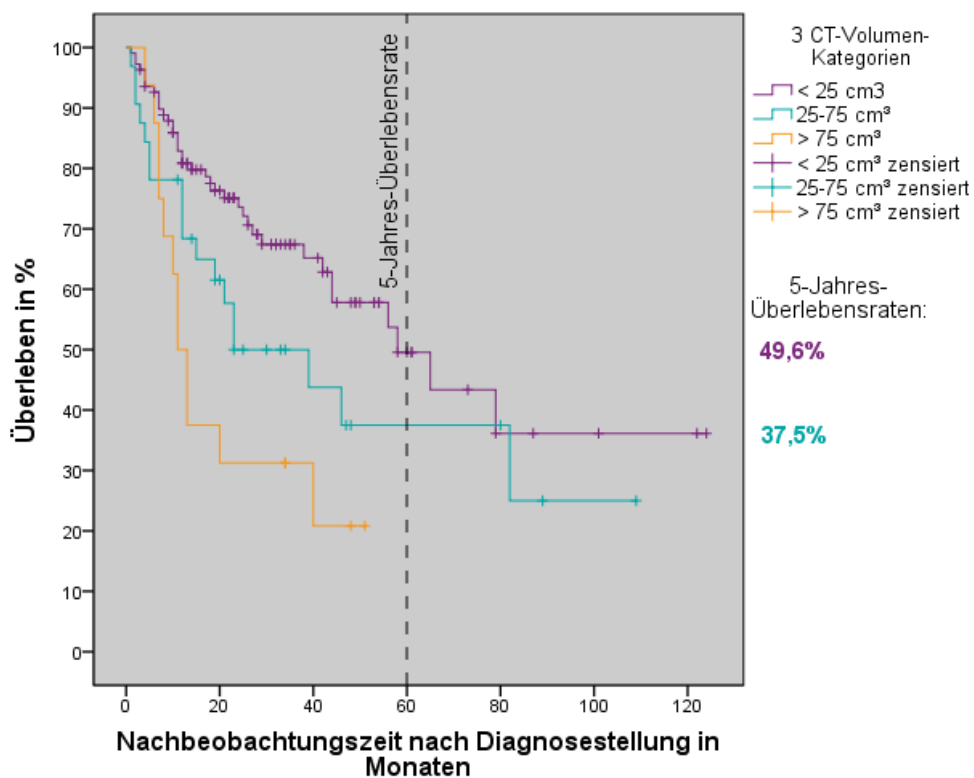


Diagramm A2: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf CT-Grundlage vermessenen Tumoren ( $n = 157$ ); Einteilung in  $< 25\text{cm}^3$ /  $25\text{-}75\text{cm}^3$ /  $> 75\text{cm}^3$

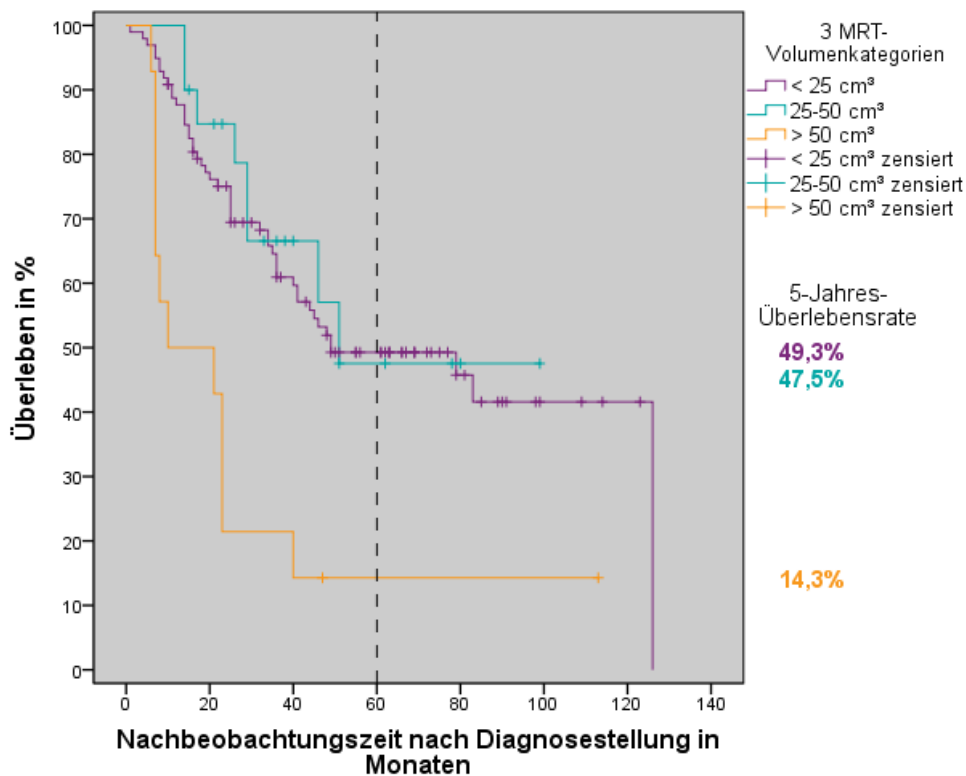


Diagramm A3: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren (n = 132); Einteilung in  $< 25\text{cm}^3$ /  $25-50\text{cm}^3$ /  $> 50\text{cm}^3$

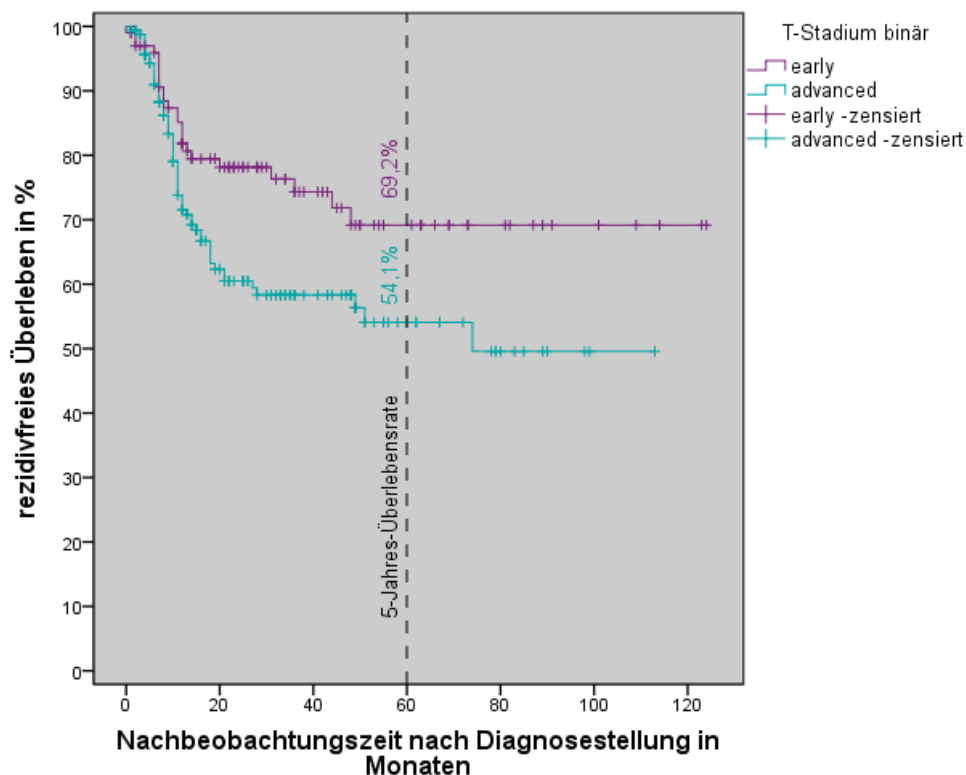


Diagramm A4: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben von Patienten mit vermessenen Primum, Einteilung dichotom nach T-Stadium (T1 und T2/ T3 und T4) (n = 263)

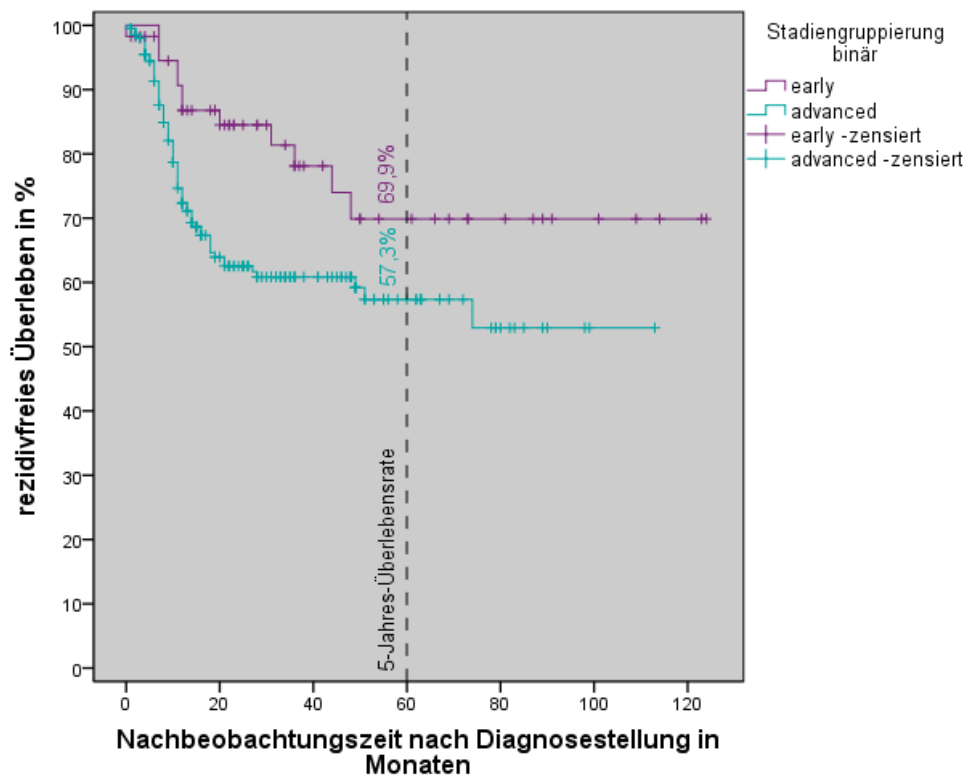


Diagramm A5: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben von Patienten mit vermessenem Primum, Einteilung dichotom nach Stadiengruppierung (Stadium I und II/ Stadium III und IV) (n = 262)

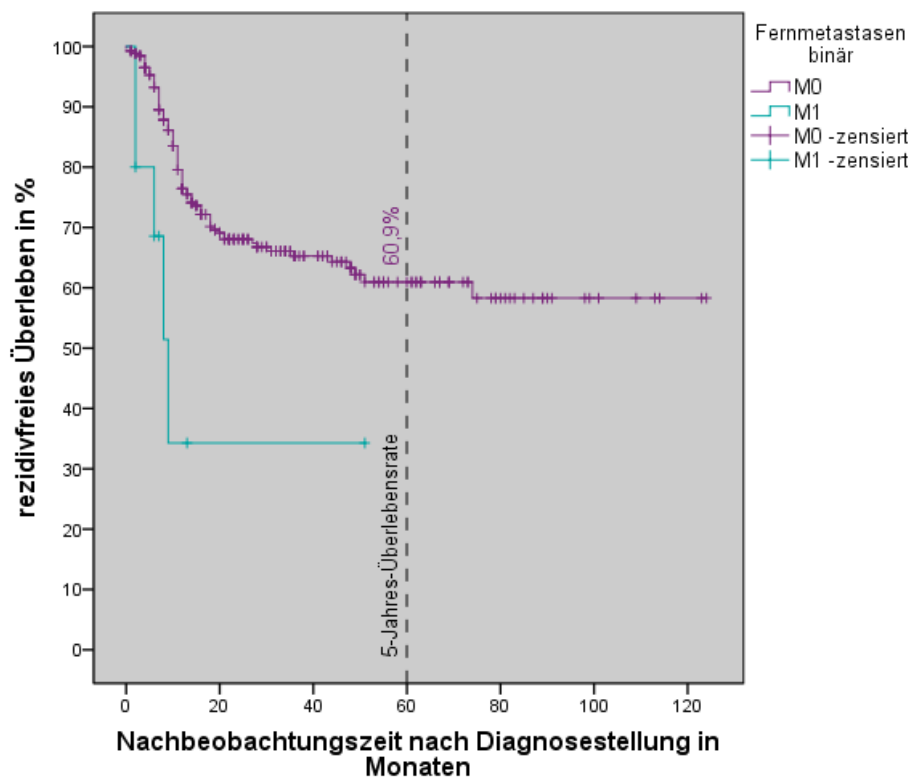


Diagramm A6: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben von Patienten mit vermessenem Primum, Einteilung dichotom nach Fernmetastasierung (n = 272)

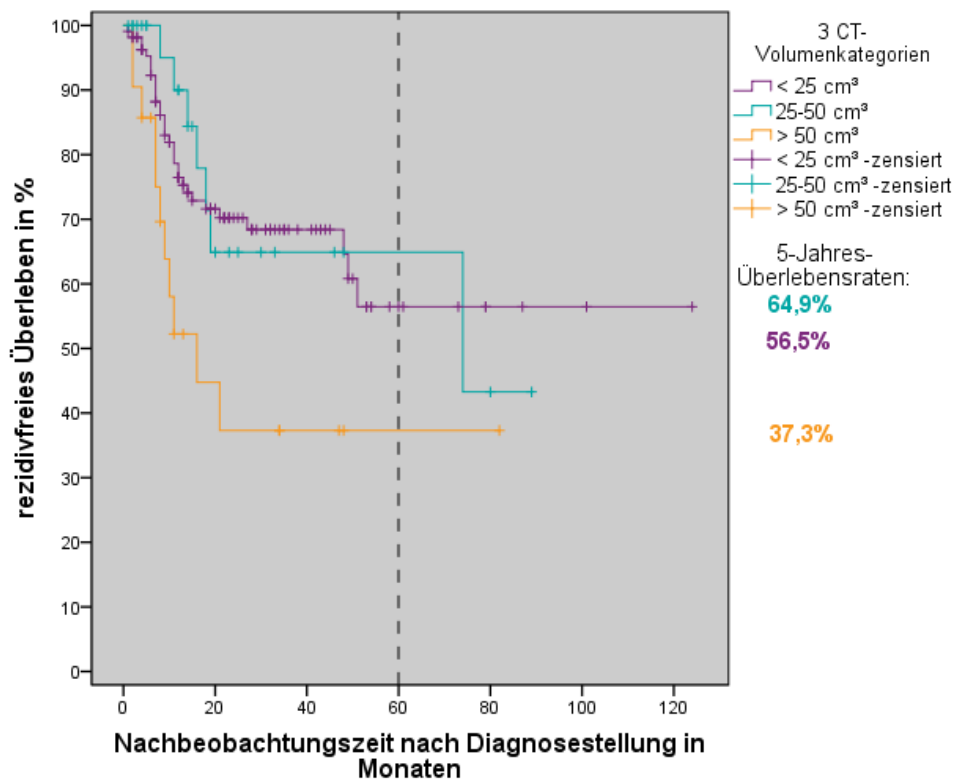


Diagramm A7: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben der auf CT-Grundlage vermessenen Tumoren (n = 157); Einteilung in < 25cm<sup>3</sup>/ 25-50cm<sup>3</sup>/ > 50cm<sup>3</sup>

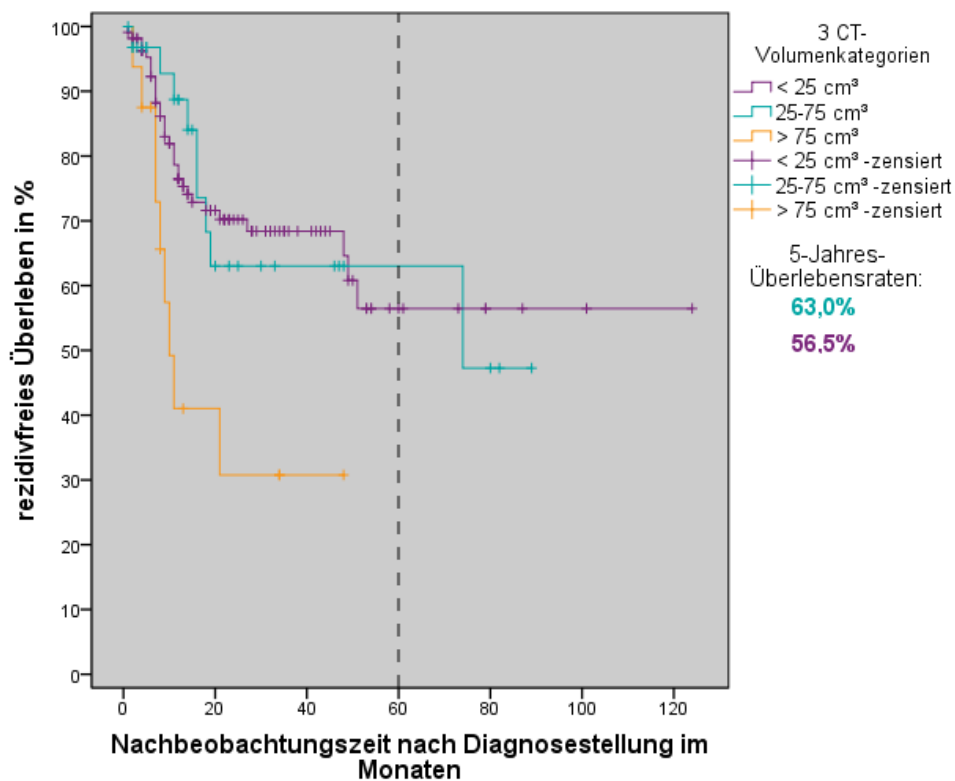


Diagramm A8: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben der auf CT-Grundlage vermessenen Tumoren (n = 157); Einteilung in < 25cm<sup>3</sup>/ 25-75cm<sup>3</sup>/ > 75cm<sup>3</sup>

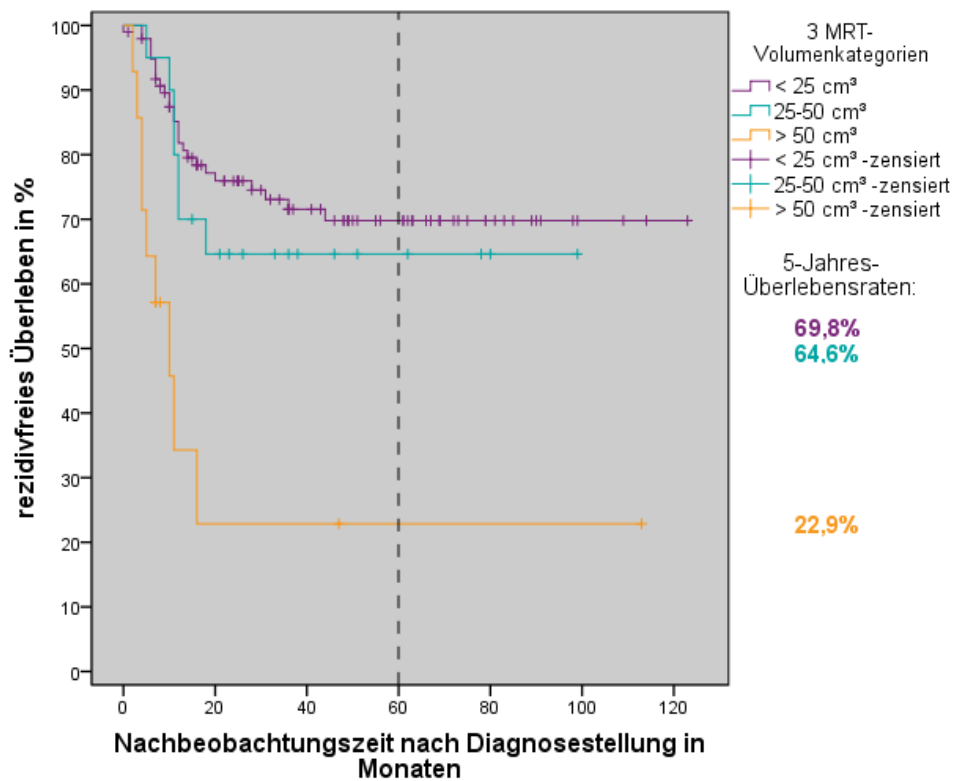


Diagramm A9: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren (n = 132); Einteilung in < 25cm<sup>3</sup>/ 25-50cm<sup>3</sup>/ > 50cm<sup>3</sup>

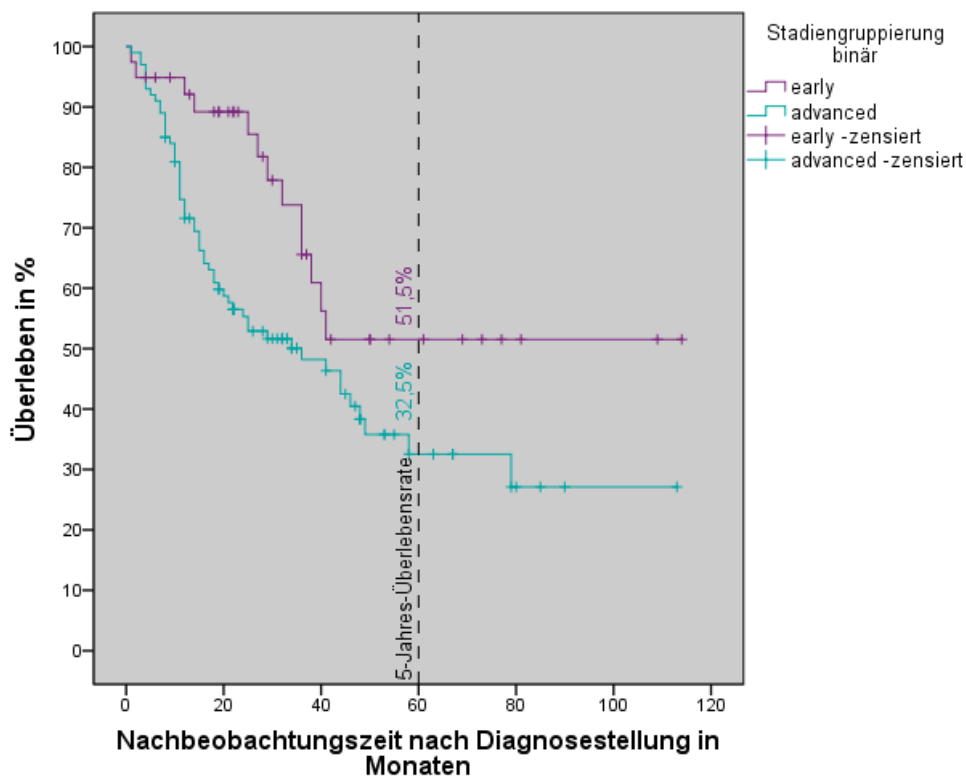


Diagramm A10: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten mit vermessenem Primum der Mundhöhle, Einteilung dichotom nach Stadiengruppierung (Stadium I und II/ Stadium III und IV) (n = 139)

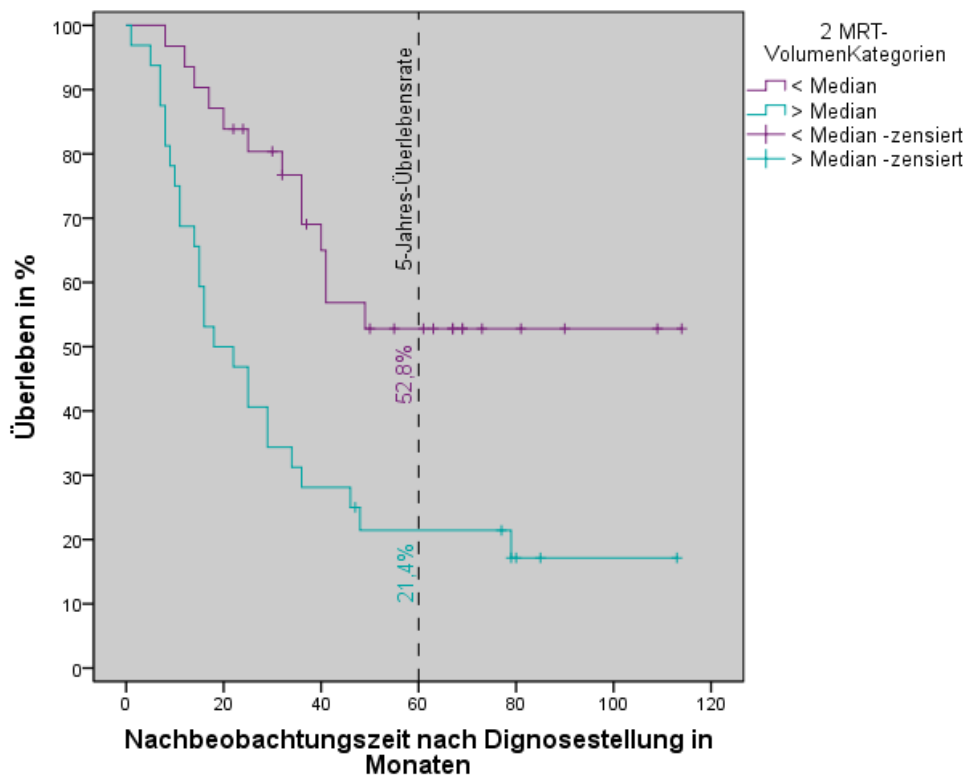


Diagramm A11: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren der Mundhöhle (n = 63); Einteilung in  $< / > 5,22\text{cm}^3 = \text{Median}$

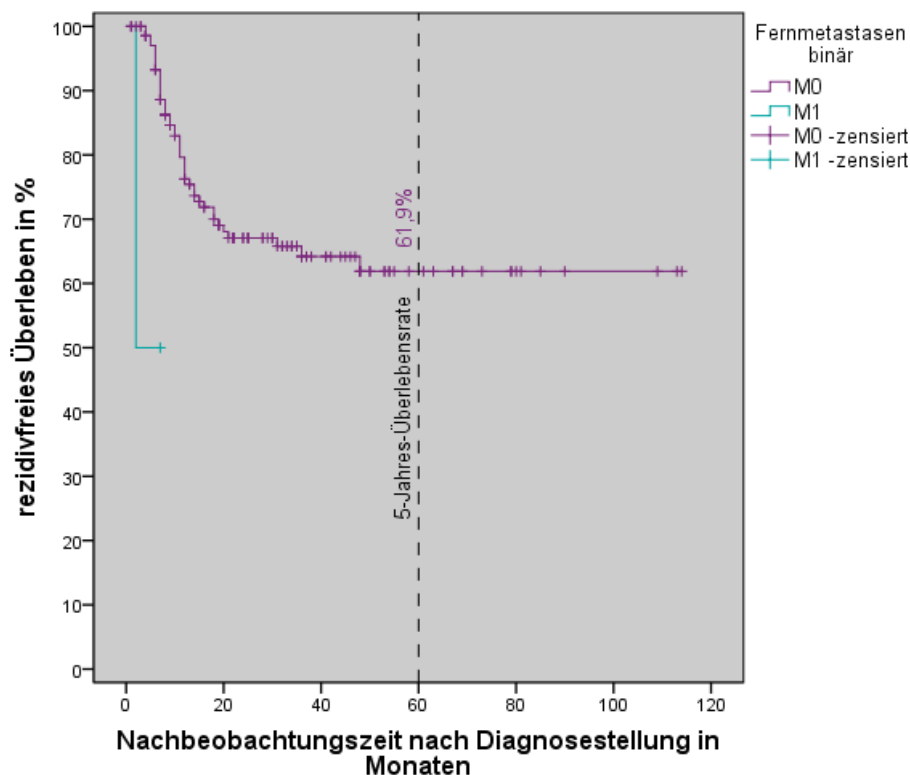


Diagramm A12: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben von Patienten mit vermessenem Primum der Mundhöhle, Einteilung dichotom nach Fernmetastasierung (n = 144)



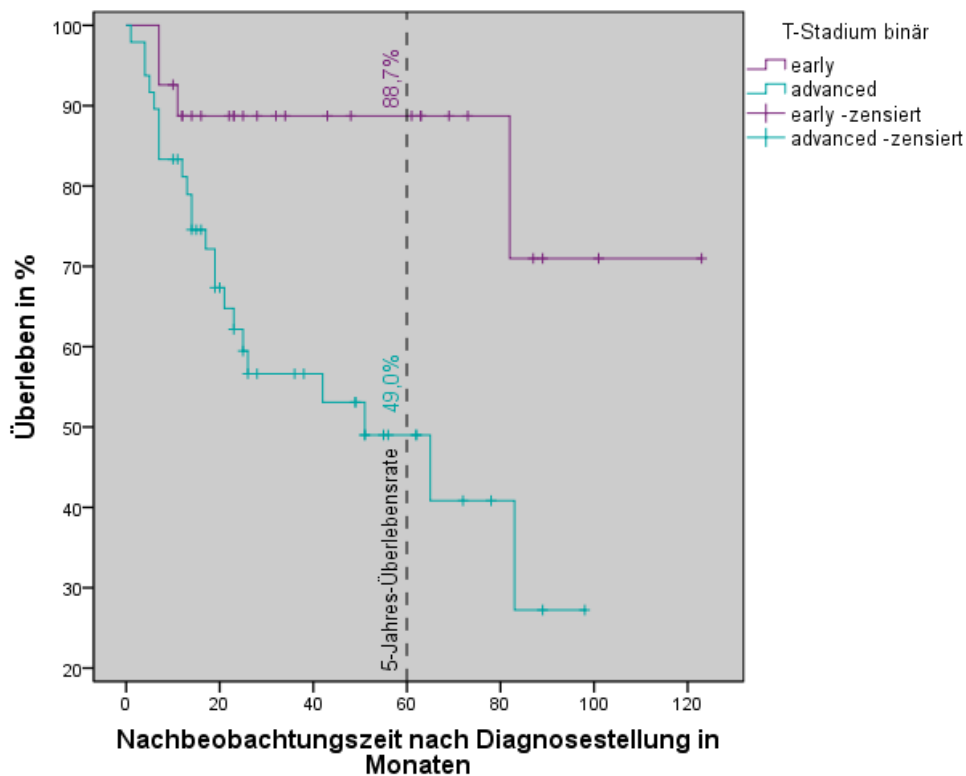


Diagramm A13: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten mit vermessenem Primum des Oropharynx, Einteilung dichotom nach T-Stadium (T1 und T2/ T3 und T4) (n = 75)

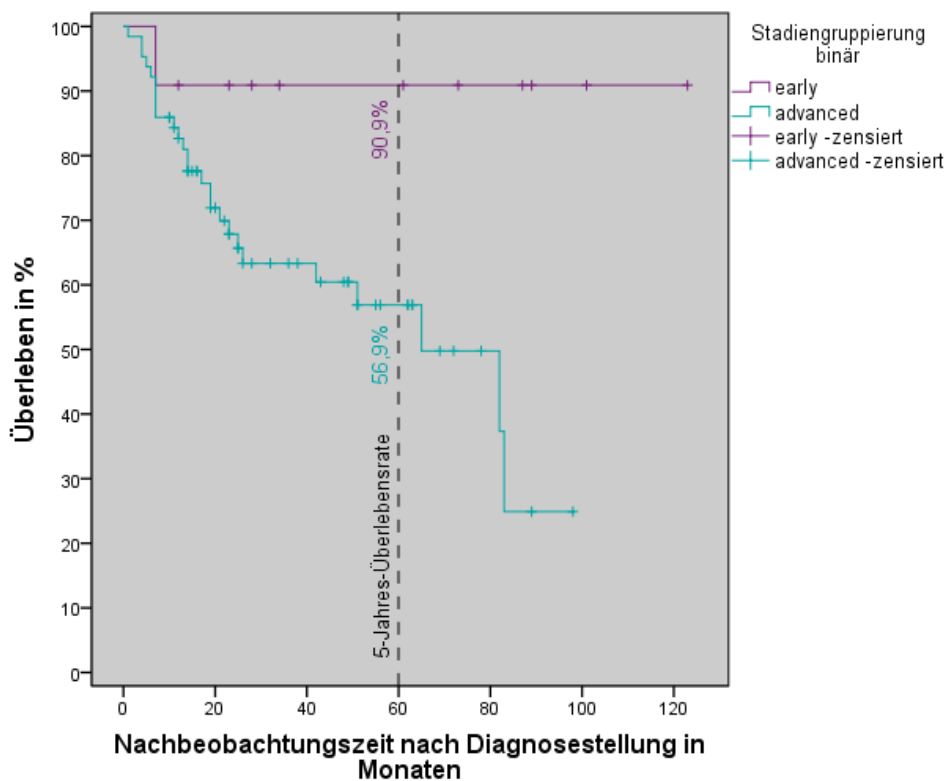


Diagramm A14: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten mit vermessenem Primum des Oropharynx, Einteilung dichotom nach Stadiengruppierung (Stadium I und II/ Stadium III und IV) (n = 75)

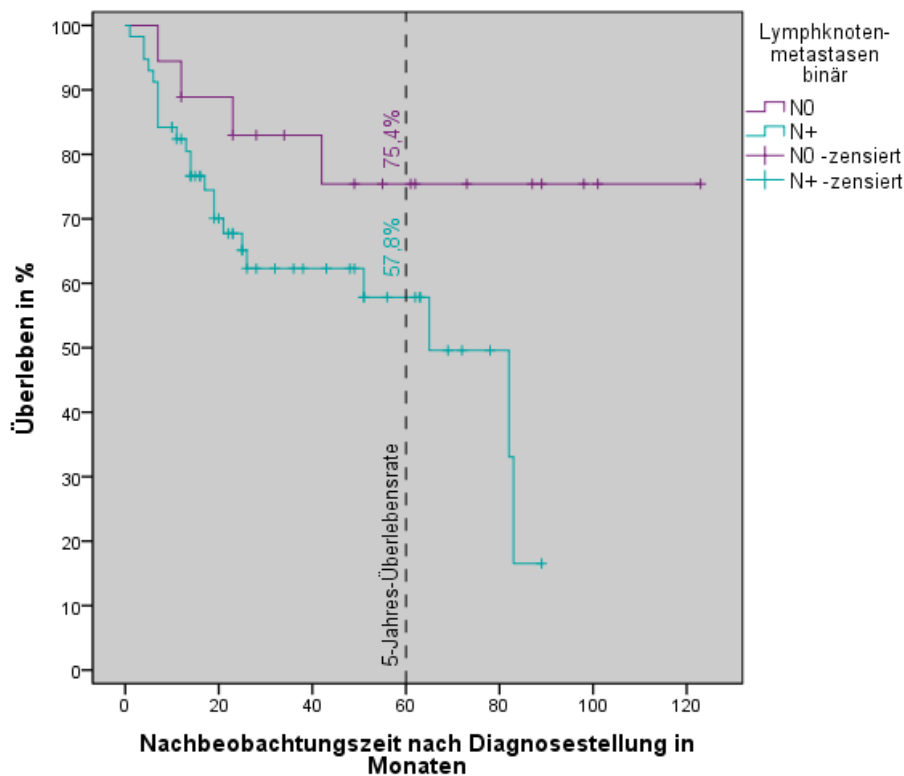


Diagramm A15: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten mit vermessenem Primum des Oropharynx, Einteilung dichotom nach Lymphknotenmetastasierung (N0/ N1, N2 und N3) (n = 75)

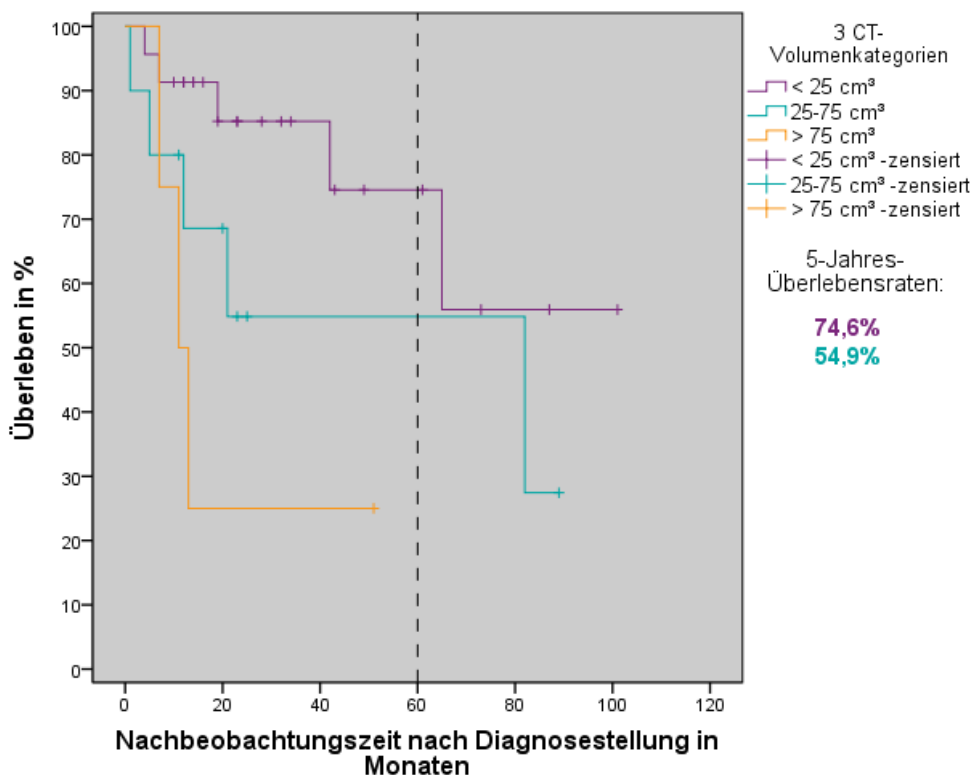


Diagramm A16: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf CT-Grundlage vermessenen Tumoren des Oropharynx (n = 37); Einteilung in <25cm³/ 25-75cm³/ >75cm³

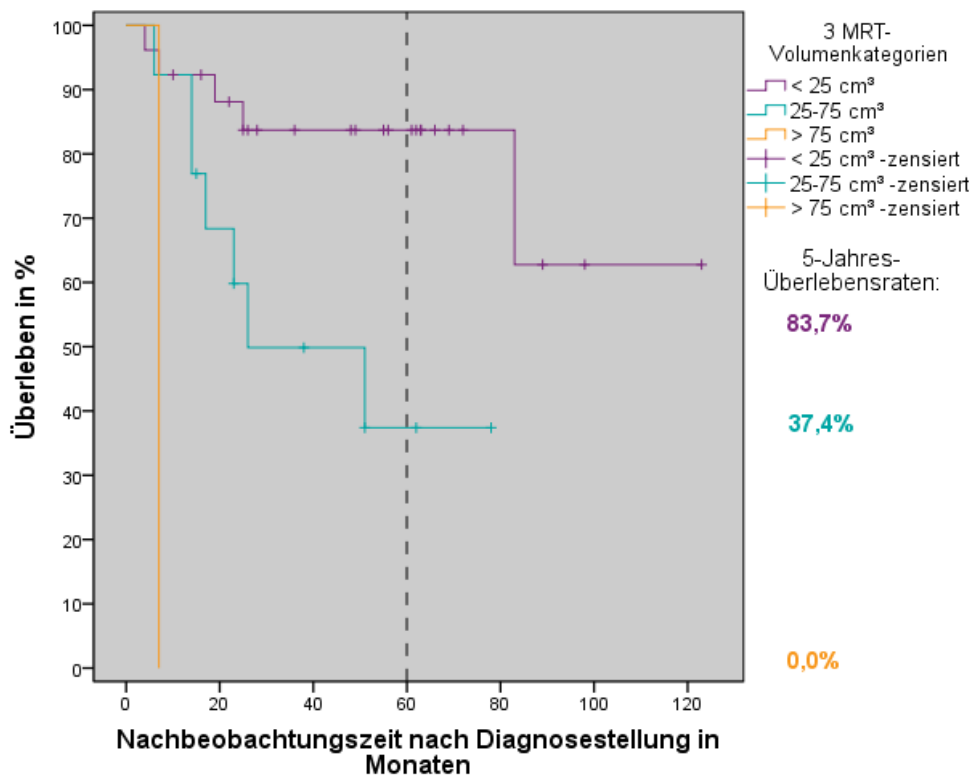


Diagramm A17: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren des Oropharynx ( $n = 41$ ); Einteilung in  $< 25 \text{ cm}^3$  /  $25-75 \text{ cm}^3$  /  $> 75 \text{ cm}^3$

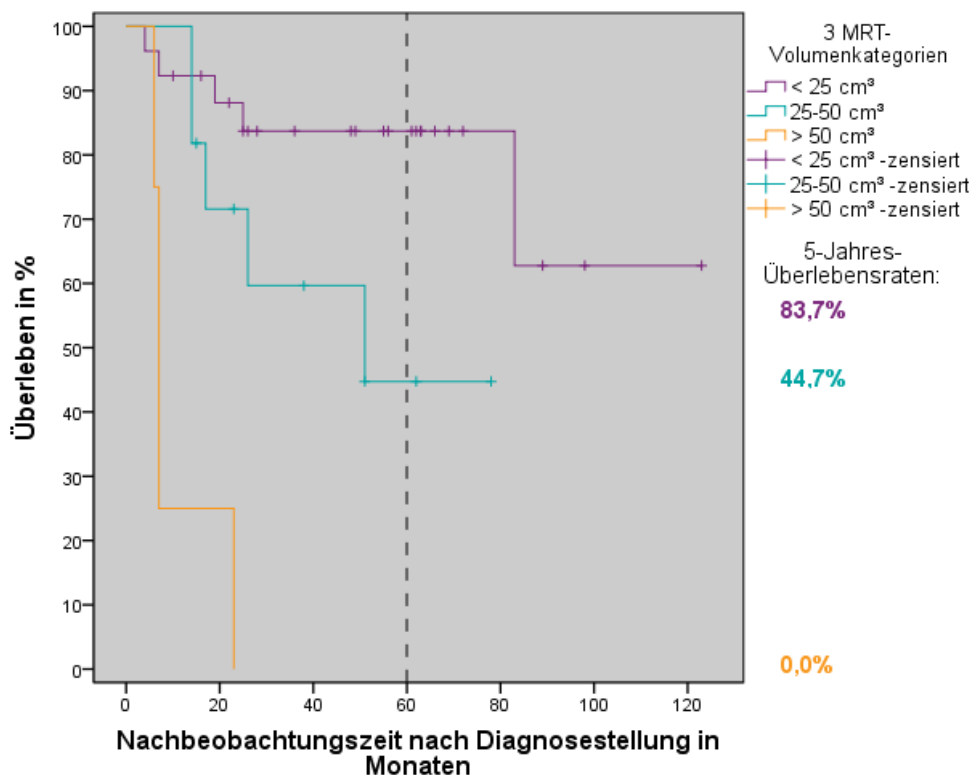


Diagramm A18: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren des Oropharynx ( $n = 41$ ); Einteilung in  $< 25 \text{ cm}^3$  /  $25-50 \text{ cm}^3$  /  $> 50 \text{ cm}^3$

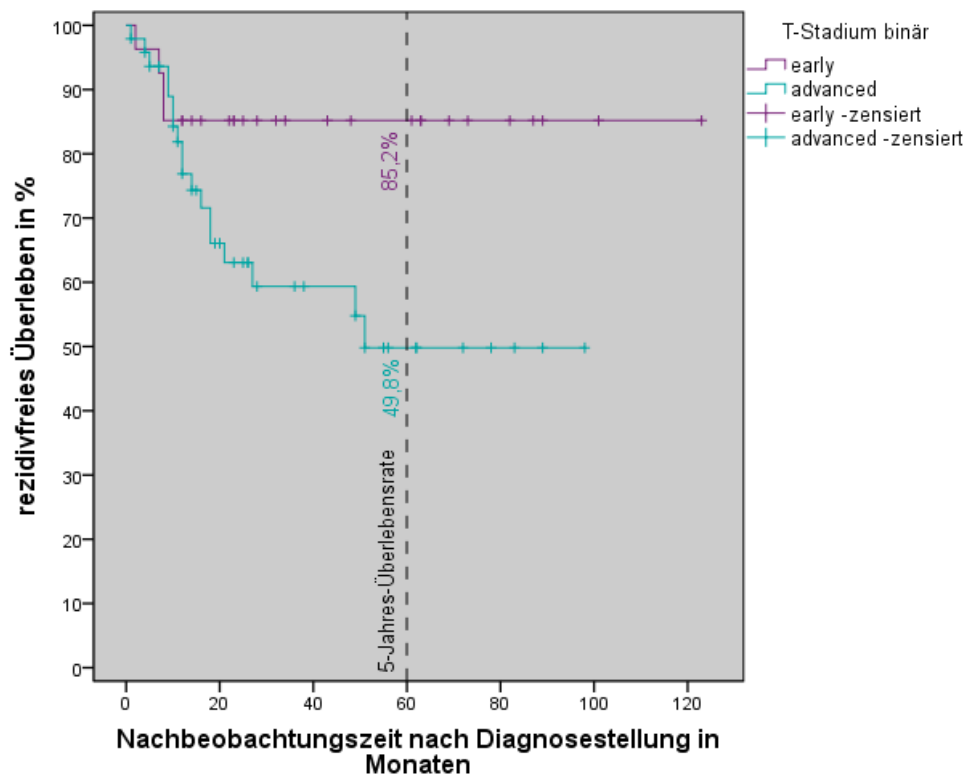


Diagramm A19: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben von Patienten mit vermessenem Primum des Oropharynx, Einteilung dichotom nach T-Stadium (T1 und T2/ T3 und T4) (n = 75)

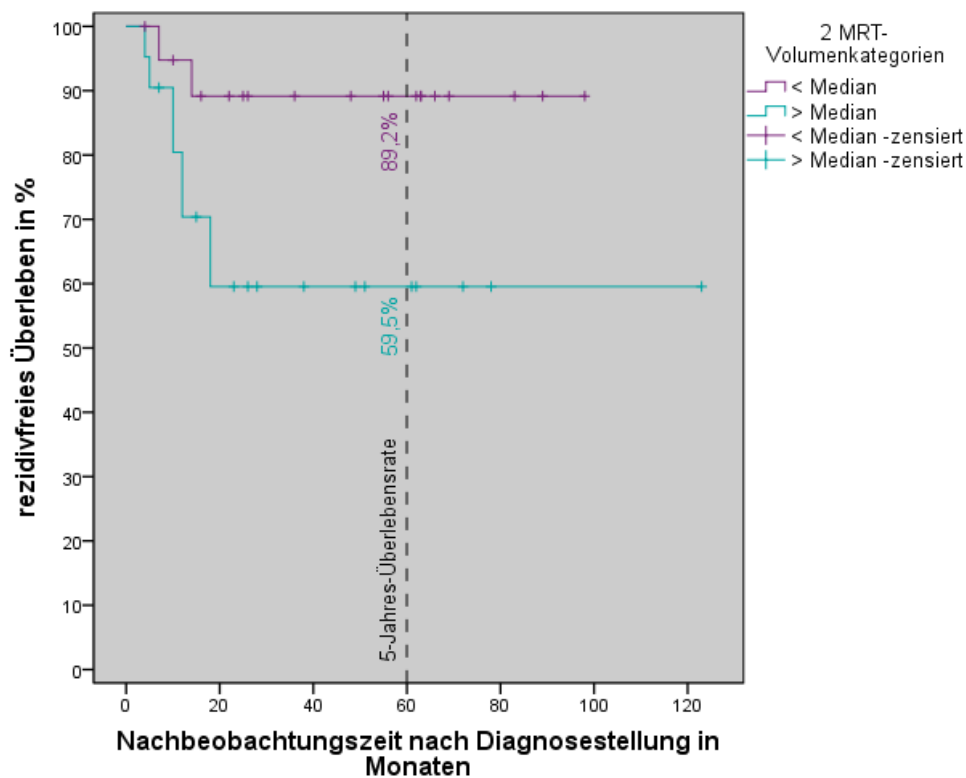


Diagramm A20: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren des Oropharynx (n = 41); Einteilung in ≤ / > 13,74cm³ = Median

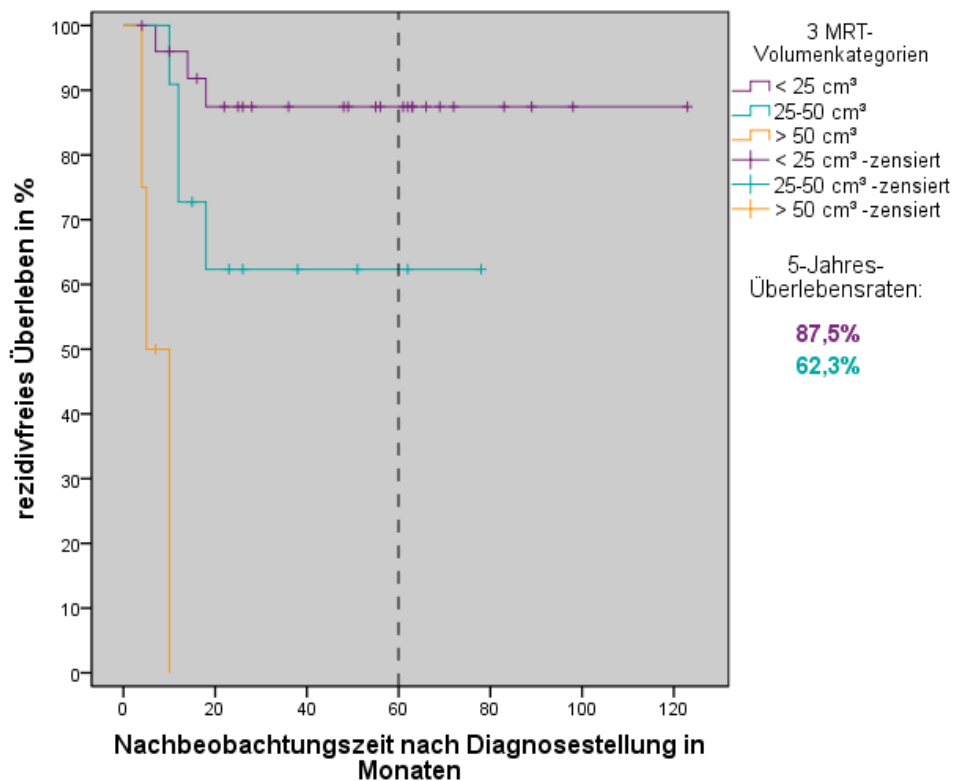


Diagramm A21: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren des Oropharynx (n = 41); Einteilung in < 25cm<sup>3</sup>/ 25-50cm<sup>3</sup>/ > 50cm<sup>3</sup>

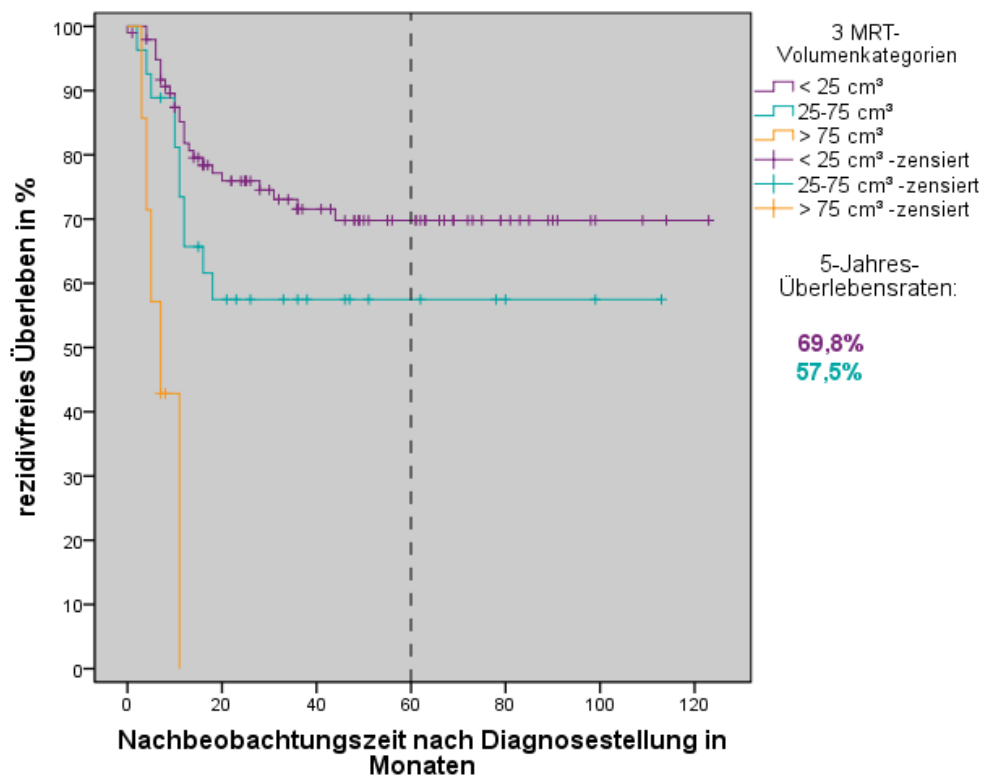


Diagramm A22: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben der auf MRT-Grundlage vermessenen Tumoren des Oropharynx (n = 41); Einteilung in < 25cm<sup>3</sup>/ 25-75cm<sup>3</sup>/ > 75cm<sup>3</sup>

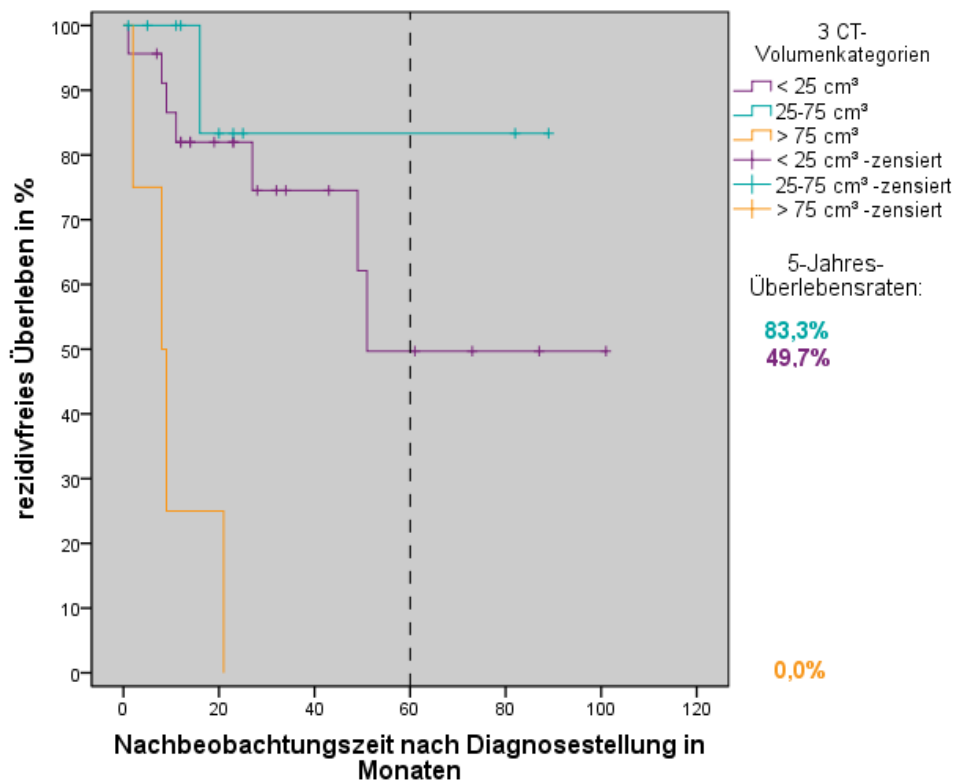


Diagramm A23: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum rezidivfreien Überleben der auf CT-Grundlage vermessenen Tumoren des Oropharynx (n = 37); Einteilung in < 25cm<sup>3</sup>/ 25-75cm<sup>3</sup>/ > 75cm<sup>3</sup>

## **Danksagung**

Ein ganz herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Guntinas-Lichius, für seine fachliche Kompetenz und beispiellosen organisatorischen Fähigkeiten. Antworten auf meine Emails mit Korrekturen und Verbesserungsvorschlägen ließen meist keinen Tag auf sich warten.

Großer Dank gebührt auch Herrn Prof. Mentzel, der mich an die Vermessung von CT- und MRT-Aufnahmen von Kopf und Hals heranführte und mir in schwierigen Fällen stets beratend zu Seite stand.

Weiterhin möchte ich dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation Jena ein Lob aussprechen. Herr Dr. Lehmann, der mir half, die statistische Auswertung im SPSS durchzuführen und Frau Dr. Schwab, die sich diversen Software-Problemen meines Notebooks widmete, hatten stets ein offenes Ohr für mich.

Vielen Dank an die Mitarbeiter des Tumorzentrums Jena, die eigens für mich große Tabellen mit Informationen des GTDS zusammenstellten.

Ohne aufmunternde Worte und stetige mentale Unterstützung hätte ich diese Arbeit nicht schreiben können. Dafür danke ich meiner Mutti und meinen lieben Großeltern.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuscripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Prof. Dr. med. habil. Hans-Joachim Mentzel und Dr. rer. nat. Thomas Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.



Jena, den 19.05.2012